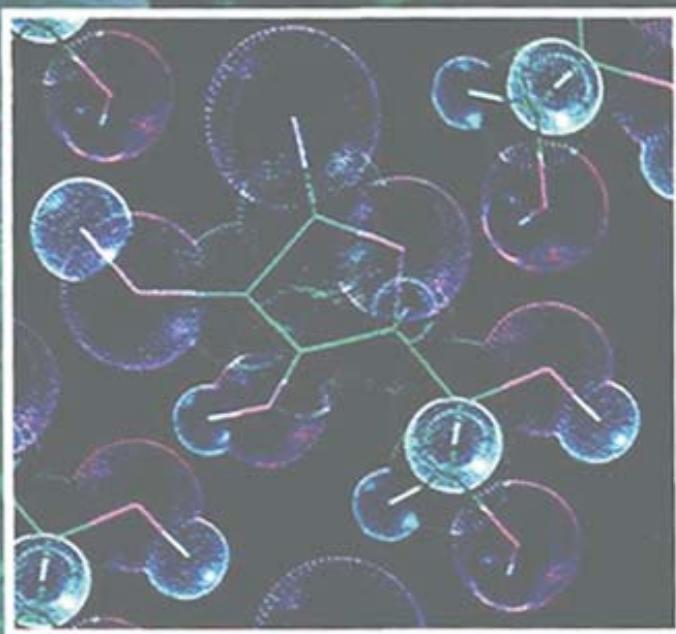


FARMACOLOGÍA CLÍNICA PARA ENFERMERÍA

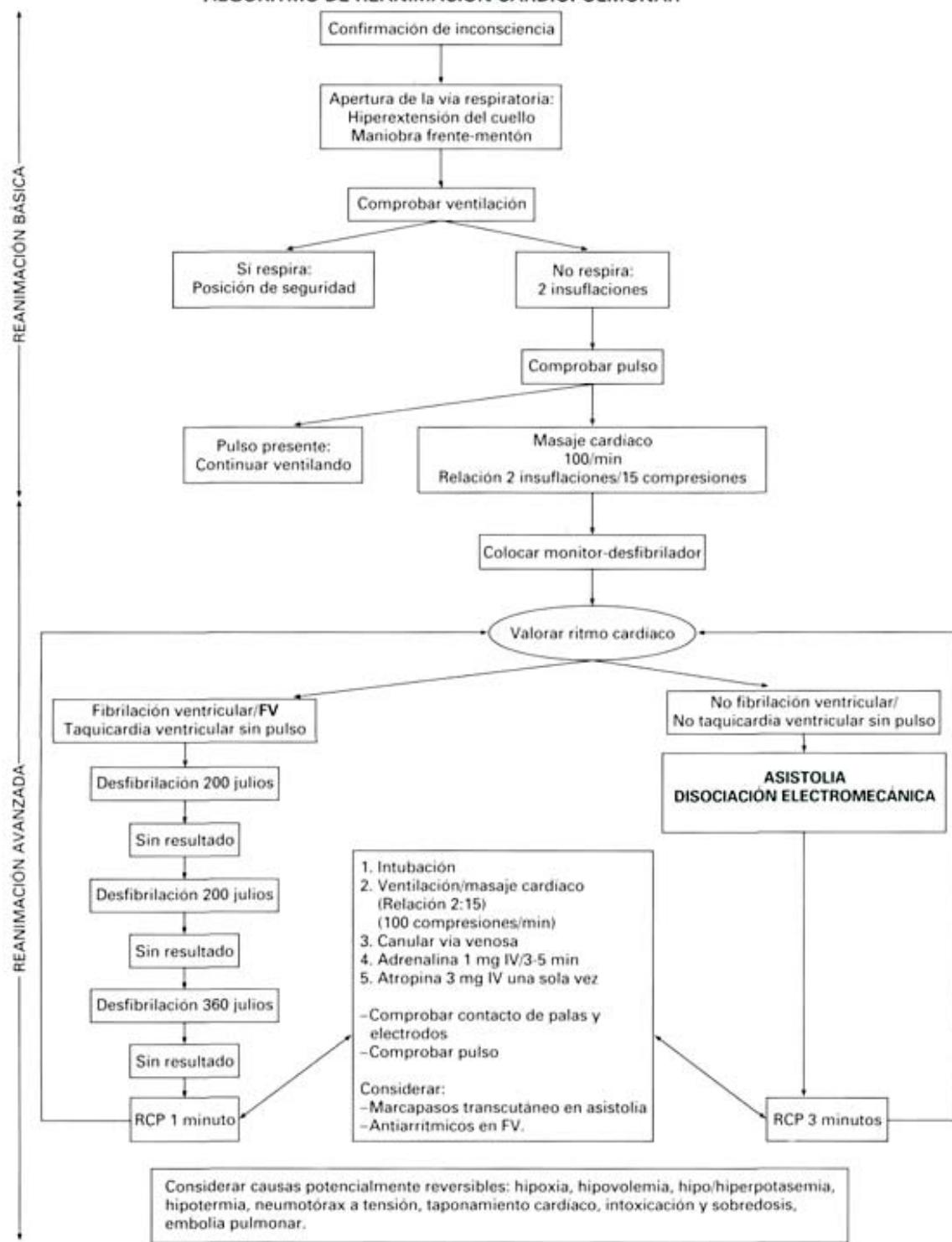
J. M. Mosquera - P. Galdos



4.^a edición

Mc
Graw
Hill

McGRAW-HILL · INTERAMERICANA



Algoritmo de soporte vital básico y avanzado. De acuerdo con las recomendaciones del European Resuscitation Council, 2000. Plan Nacional de Resucitación Cardiopulmonar. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

Farmacología clínica

para enfermería

Farmacología clínica

para enfermería

4.^a edición

Dr. José Manuel Mosquera González

Profesor de Farmacología de la Escuela
Universitaria de Enfermería de la
Clínica Puerta de Hierro (Madrid)
Jefe de Servicio de Cuidados Intensivos
de la Clínica Puerta de Hierro (Madrid)

Dr. Pedro Galdos Anuncibay

Profesor de Farmacología de la Escuela
Universitaria de Enfermería de la
Clínica Puerta de Hierro (Madrid)
Jefe de Servicio de Cuidados Intensivos
del Hospital General de Móstoles (Madrid)



McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

ASESORAS DE ENFERMERÍA DE McGRAW-HILL/INTERAMERICANA

Juana Hernández Conesa

E. U. Enfermería-Universidad de Murcia

Paloma Moral de Calatrava

E. U. Enfermería-Universidad de Murcia

FARMACOLOGÍA CLÍNICA PARA ENFERMERÍA

*No está permitida la reproducción total o parcial de este libro,
su tratamiento informático, la transmisión de cualquier otra forma o por
cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro
u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares
del copyright.*

Derechos reservados © 2005, respecto de la cuarta edición en español, por:

J. M. MOSQUERA GONZÁLEZ Y P. GALDOS ANUNCIBAY

McGRAW-HILL - INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.

Edificio Valrealty,

Basauri, 17, 1^a planta

28023 Aravaca (Madrid)

Primera edición: 1988

Segunda edición: 1995

Tercera edición: 2001

ISBN: 84-481-9806-9

Depósito legal: M-6759-2010

Diseño cubierta: Pere Lluis León

Preimpresión: MonoComp, S. A. Cartagena, 43. 28028 Madrid

Impreso en Edigrafos, S. A. Volta, 2. Getafe (Madrid)

IMPRESO EN ESPAÑA- PRINTED IN SPAIN

Colaboradoras

Ana M.^a Giménez Maroto

Profesora de Enfermería Medicoquirúrgica
Escuela Universitaria de Enfermería
de la Clínica Puerta de Hierro (Madrid)

Marilia Nicolás Dueñas

Profesora de Fundamentos de Enfermería
y Enfermería Geriátrica
Escuela Universitaria de Enfermería
de la Clínica Puerta de Hierro (Madrid)



Otros títulos de interés

Velasco: *Farmacología fundamental*.³ edición

- Escrito por especialistas en la materia, incluye todo lo que un alumno de esta disciplina debe conocer.
- Al final de cada capítulo, se incluye una sinopsis con los puntos clave que facilita el repaso y la comprensión del mismo.
- Presenta tres tipos de anexos:
 - De nombres genéricos a registrados.
 - De nombres registrados a genéricos.
 - De la enfermedad al medicamento.

Velasco: *Farmacología clínica y terapéutica médica* 1.^a edición

- Obra con dos partes bien diferenciadas, una primera de farmacología clínica y una segunda de terapéutica.
- Contiene toda la información necesaria para ser una obra de consulta a la hora de prescribir fármacos.
- Incluye apéndices de nombres genéricos y su correspondencia con el nombre registrado, así como una extensa relación de las interacciones medicamentosas más frecuentes.

Hardman, Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 10.^a edición

- Con esta décima edición se conmemora el 60.^o aniversario de esta obra que se ha convertido, a nivel mundial, en la consulta indispensable para diversos profesionales de la salud.
- Correlaciona la farmacología con las ciencias médicas afines.
- Reinterpreta las acciones y usos de los medicamentos desde el punto de vista de los últimos avances importantes en medicina.
- Hace énfasis en la aplicación terapéutica de la farmacodinámica.

VIII *Otros títulos de interés*

Lozano: Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud + CD 3.^a edición

- Texto actualizado, didáctico, ameno en su estudio conservando el rigor científico, y homogéneo en su conjunto.
- Incorpora un CD con simulaciones en tres dimensiones de aspectos estructurales, funcionales y metodológicos.
- Buen material gráfico que apoya de forma didáctica la comprensión de los contenidos.
- Al final de cada capítulo, se incluye un resumen y preguntas de evaluación.
- Apéndices específicos:
 - Técnicas instrumentales en Bioquímica y Biología molecular.
 - Glosario de Bioquímica y Biología molecular, nuevo y ampliado.
 - Directorio de ayudas docentes a la Bioquímica en Internet, que pretende dar un mayor protagonismo a las páginas web existentes en castellano con esta finalidad.

Fox: Fisiología humana 7.^a edición

- Descripción concisa de la fisiología.
- Libro muy didáctico y ameno.
- Información muy actualizada y adecuadamente organizada.
- Incorpora casos prácticos con aplicaciones clínicas.
- Imprescindible para estudiantes de ciencias de la salud.

Contenido

SECCIÓN I: PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA	1
1 Absorción, distribución, biotransformación y eliminación de Los fármacos	3
2 Mecanismo de acción de los fármacos. Factores que modifican sus efectos	9
SECCIÓN II: APLICACIONES DE LA FARMACOLOGÍA A LA PRÁCTICA ENFERMERA	15
3 Marco legal y proceso enfermero	17
4 Problemas derivados de la terapia farmacológica	24
5 Manejo y control de los fármacos	32
SECCIÓN III: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	42
6 Fisiología de la transmisión colinérgica y adrenérgica	45
7 Parasimpaticomiméticos	50
8 Antagonistas colinérgicos o parasimpaticolíticos	54
9 Simpaticomiméticos	58
10 Bloqueantes adrenérgicos	66
11 Relajantes musculares	75
SECCIÓN IV: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	79
12 Analgésicos narcóticos	81
13 Analgésicos no narcóticos. Antitérmicos. Tratamiento del dolor crónico	89
14 Fármacos hipnóticos	96
15 Farmacología de la anestesia	102
16 Antiparkinsonianos	111
17 Fármacos anticonvulsivos	116
18 Estimulantes del SNC. Antimigrañosos. Fármacos utilizados en enfermedades degenerativas del SNC	125
19 Neurolépticos	130
20 Ansiolíticos	135

21	Antidepresivos	140
22	Adicción a fármacos y otras sustancias	148
SECCIÓN V: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR		159
23	Inotrópicos	161
24	Antiarrítmicos	167
25	Antianginosos	177
26	Antihipertensores. Vasodilatadores periféricos. Hipolipemiantes	187
27	Farmacología de la insuficiencia cardíaca y el shock	204
SECCIÓN VI: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO		213
28	Antiasmáticos	215
29	Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes. Otros fármacos utilizados en enfermedades respiratorias	224
SECCIÓN VII: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO		227
30	Factores antianémicos	229
31	Anticoagulantes	233
32	Fibrinolíticos y antifibrinolíticos. Antiagregantes plaquetarios	244
33	Factores de la coagulación. Factores estimulantes de la hematopoyesis	249
SECCIÓN VIII: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO		253
34	Reguladores de la motilidad esofágica. Antieméticos y eméticos	255
35	Antíulcerosos	258
36	Antidiarreicos. Laxantes y purgantes. Antiinflamatorios intestinales. Antilitiásicos biliares	263
SECCIÓN IX: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO		267
37	Aspectos generales de la terapéutica endocrinológica	269
38	Hormonas hipofisarias e hipotalámicas	273
39	Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos	282
40	Hormonas y fármacos que intervienen en el metabolismo del calcio	285
41	Insulina, antidiabéticos orales y otras hormonas pancreáticas	289
42	Corticoïdes	300
43	Andrógenos	310
44	Estrógenos y progestágenos. Anticonceptivos hormonales	314
45	Estimulantes y relajantes del útero	325
SECCIÓN X: FÁRMACOS QUE AFECTAN AL MEDIO INTERNO		329
46	Diuréticos	331
47	Agentes que afectan al volumen y a la composición de los líquidos corporales. Nutrición parenteral	336

SECCIÓN XI: FARMACOLOGÍA ANTIINFECCIOSA	347
48 Conceptos generales sobre los antimicrobianos. Resistencia a los antibióticos. Clasificación de los antimicrobianos	349
49 Antibióticos betalactámicos	367
50 Aminoglucósidos y otros antibióticos bactericidas	373
51 Antibióticos bacteriostáticos	380
52 Tratamiento de la tuberculosis y de la lepra	384
53 Fármacos antifúngicos	388
54 Fármacos antivíricos	393
55 Fármacos antiparasitarios	398
56 Antisépticos y desinfectantes	405
SECCIÓN XII: FÁRMACOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNITARIO	407
57 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Antigotosos	409
58 Antihistamínicos	416
59 Inmunosupresores, inmunomoduladores e inmunoestimulantes	419
60 Vacunas y sueros	423
SECCIÓN XIII: FARMACOLOGÍA ANTINEOPLÁSICA	431
61 Citostáticos	433
SECCIÓN XIV: FÁRMACOS DE APLICACIÓN TÓPICA	443
62 Bases y principios activos dermatológicos	445
63 Bases y principios activos oftalmológicos	451
64 Bases y principios activos otorrinológicos	456
SECCIÓN XV: APÉNDICE	459
65 Vitaminas	461
66 Tratamiento farmacológico de las intoxicaciones	468
67 Empleo de fármacos en situaciones especiales: pediatría, geriatría y embarazo	472
68 Interacciones farmacológicas	481

Prefacio a la tercera edición

La excelente acogida tributada a la segunda edición de Farmacología para Enfermería nos ha animado a preparar esta tercera edición.

En ella hemos intentado recoger las novedades relevantes y los nuevos enfoques terapéuticos ocurridos en el campo de la farmacología en los últimos seis años. La mayoría de los capítulos se han redactado de nuevo y se han introducido nuevas materias. Persiguiendo una mayor claridad expositiva, se han reordenado capítulos y secciones, y se han aumentado los dibujos y los cuadros.

Nos consideraríamos muy satisfechos si esta nueva edición continuase ayudando a los estudiant-

tes y diplomados de enfermería a adquirir y mejorar los conocimientos farmacológicos necesarios para desarrollar con satisfacción y seguridad su importante trabajo clínico.

Queremos agradecer a la editorial McGraw-Hill/Interamericana, y muy especialmente a la editora Raquel Picolo, el esfuerzo realizado en esta edición. Creemos que se ha conseguido mejorar notablemente la presentación y claridad del texto, así como la calidad de los dibujos y los cuadros.

*Los autores
2001*

Prefacio a la cuarta edición



Al presentar la 4.^a edición de *Farmacología clínica para enfermería*, queremos agradecer de nuevo el continuo apoyo que los estudiantes y profesionales de enfermería han prestado a la obra a lo largo de 17 años. Sin dicho apoyo, su supervivencia hubiera sido imposible.

En esta 4.^a edición se han revisado y actualizado todos los capítulos, y se ha añadido una nueva Sección dedicada a «Aplicaciones de la farmacología a la práctica enfermera», que amplía considerablemente el Capítulo 3 de la edición anterior.

Agradecemos muy sinceramente a Ana M.^a Giménez Maroto y a Marilia Nicolás Dueñas, profesoras de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Clínica Puerta de Hierro, la redacción de esta nueva Sección.

También queremos agradecer, una vez más, a la editorial McGraw-Hill/Interamericana el estímulo y apoyo que nos han brindado para que esta 4.^a edición sea una realidad.

*Los autores
2005*



Introducción

La Farmacología es la ciencia que estudia los fármacos o medicamentos. Los medicamentos son capaces de reaccionar químicamente con estructuras celulares del organismo humano, modificando su comportamiento, causando efectos beneficiosos en enfermedades concretas, fundamentalmente como prevención o tratamiento. Esta ciencia comienza con el estudio de los efectos de los productos químicos sobre la fisiología. Y desde Claude Bernard, a mitad del siglo XIX, se incorpora el método experimental a la farmacología, hasta nuestros días.

La Farmacocinética es la parte de la Farmacología que se ocupa de la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos. La Farmacodinamia estudia el efecto químico sobre el organismo, el mecanismo de acción y los factores que modifican los efectos de los medicamentos. La Farmacología aplicada estudia las indicaciones, la dosificación, las vías de administración, las dosis y las interacciones.

La Toxicología se ocupa de los efectos tóxicos y adversos de los fármacos, pero también de otras sustancias químicas de uso industrial, agrícola, alimentario o ambiental.

El origen de los fármacos es fundamentalmente vegetal, como el opio o el curare. Es menos frecuente el origen animal (p. ej., los preparados hormonales) y el mineral. Actualmente, es muy usual el origen semisintético: una molécula de origen natural, generalmente vegetal, puede modificarse en el laboratorio para aumentar su eficacia o reducir la toxicidad. Finalmente, la obtención sintética de fármacos consiste en la elaboración artificial de la molécula completa deseada.

La investigación de nuevos fármacos exige una metodología científica, hoy regulada por ley y controlada por organismos nacionales e internacionales específicos. El propósito es garantizar la eficacia y la seguridad (efectos adversos y toxicidad reducidos) de los fármacos.

El primer paso en la investigación consiste en los estudios *in vitro* que pongan de relieve los posibles efectos deseados. Después se determinarán los efectos en diferentes tipos de animales; pero, sobre todo, se determinarán las dosis letales para conocer la toxicidad.

Si la tolerancia en los animales es aceptable y no se desecha el fármaco por su riesgo, se inician los ensayos clínicos en seres humanos. En la fase I, las personas son voluntarias, y se pretende determinar los efectos biológicos, los adversos, la toxicidad y la cinética. En la fase II, el ensayo pretende fijar las dosis y la eficacia terapéutica.

Es el estudio piloto para el siguiente paso. En la fase III, los ensayos clínicos deben tener una gran muestra de pacientes seleccionados, para definir la eficacia clínica y la inocuidad. Con estos estudios, y si los resultados son los adecuados, se solicita la autorización para comercializar el fár-

maco. Posteriormente, se ponen en marcha estudios de observación (tras su autorización), que pueden complementar la información previa. Permiten aumentar el conocimiento sobre los pacientes tratados, los resultados, otras nuevas indicaciones posibles, las reacciones adversas y la toxicidad crónica.

De cada 1000 sustancias estudiadas, sólo una llega a convertirse en un fármaco. Ese esfuerzo supone un enorme coste de investigación. La ingeniería genética y otras técnicas en biología permiten producir fármacos como la eritropoyetina o la insulina a costes tolerables.

SECCIÓN I

Principios de farmacología

- 1 Absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos**
- 2 Mecanismo de acción de los fármacos. Factores que modifican sus efectos**

Absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos

INTRODUCCIÓN

Después de ser administrado, un fármaco sufre cuatro procesos en el organismo humano hasta que desaparece: absorción, distribución, biotransformación, y eliminación o excreción. La absorción hace referencia al movimiento del fármaco desde el punto en el que se administra hasta la sangre. La distribución es el movimiento del fármaco desde la sangre a los tejidos, a través del líquido extracelular, y finalmente hasta las células, donde produce su efecto. La biotransformación es el proceso metabólico de modificación que puede sufrir el fármaco. Y, por último, la eliminación o excreción supone la salida del fármaco y de sus metabolitos al exterior.

PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Las cuatro fases anteriormente mencionadas suponen, en definitiva, el movimiento del fármaco hasta que desaparece del organismo. Este movimiento implica que debe atravesar las barreras celulares para alcanzar el órgano efector (donde producirá su efecto) y eliminarse posteriormente. Dependiendo de su capacidad para atravesarlas, así será la facilidad de movimiento del fármaco. Casi de modo exclusivo, los fármacos atraviesan la membrana celular disolviéndose en ella. La estructura de la membrana celular es lipídica, con una doble capa de fosfolípidos.

Las sustancias liposolubles (fármacos no polares o no ionizados) atravesarán con facilidad las barreras celulares. Por el contrario, el paso de la barrera celular se verá dificultado si el fármaco no es liposoluble (fármacos polares o ionizados).

Las sustancias polares son aquellas que tienen polaridad o polos en su molécula, y las sustancias ionizadas son las que están cargadas eléctricamente (iones).

Como regla general, las moléculas polares se disuelven en solventes polares, y las no polares, en solventes no polares. Por ejemplo, el azúcar (molécula polar) se disuelve bien en agua (solvente polar); sin embargo, no se disuelve en aceite (solvente lipídico no polar). Un ejemplo característico de fármacos que no atraviesan bien las barreras celulares son los antibióticos aminoglucósidos, que son moléculas polares que no se disuelven en lípidos, por lo que no atraviesan la barrera celular intestinal. Por esta razón no se absorben por vía oral. Además se distribuyen mal por el organismo y por la misma razón no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Son tres los mecanismos por los que los fármacos pasan a través de las membranas:

Difusión pasiva: el fármaco se disuelve en la membrana y es transportado pasivamente a favor de un gradiente de concentración o gradiente electroquímico.

Transporte activo: precisa un transportador y energía para el transporte en contra del gradiente de concentración.

Difusión facilitada: como el anterior, necesita un transportador, pero no consume energía.

ABSORCIÓN

Como ya se ha comentado, la absorción de un fármaco se define como el paso desde el punto donde se administra hasta la sangre. La velocidad de absorción condiciona el período de latencia, que es el tiempo que transcurre entre el momento de la introducción del fármaco en el organismo hasta la aparición del efecto. Esta velocidad de absorción depende de la vía por la que se administre el medicamento. La vía de utilización más frecuente es la vía oral, seguida de la vía parenteral (fundamentalmente, intravenosa, intramuscular y subcutánea).

La vía rectal, sublingual, inhalatoria, intratecal, intraósea y dérmica son de empleo menos frecuente.

Las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica e intratecal, al depositar el fármaco en el medio interno, deben reunir las condiciones de máxima esterilidad y administrarse con las mismas precauciones.

Vía oral

Es la vía más utilizada, debido a su comodidad. Sin embargo, tiene el inconveniente de que la absorción se ve modificada por muchos factores.

La absorción se produce en el estómago y en la porción proximal del intestino delgado, donde existe una gran superficie de absorción. Como ya se ha mencionado, para que se produzca la absorción es preciso que el fármaco sea liposoluble (no polar o no ionizado). De este modo puede pasar a través de la membrana lipídica de las células intestinales (los fármacos muy polares no se absorben).

El pH también modifica la absorción de los fármacos. Los que son ácidos (donadores de protones) tienden a ionizarse en un medio alcalino, mientras que las bases tienden a hacerlo en un medio ácido. Al ionizarse no se disuelven en sustancias no polares, como la membrana lipídica. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (aspirina) se absorbe bien en un medio ácido porque no se ioniza; si alcanza el intestino delgado, que es un me-

dio alcalino, el ácido acetilsalicílico se ioniza y se absorbe con dificultad.

En ocasiones, el medicamento se inactiva por el pH ácido del estómago, por lo que no puede administrarse por esta vía; éste es el caso de la benzilpenicilina o penicilina G. Otros fármacos que se inactivan por el pH ácido pueden en ocasiones ingerirse con el estómago vacío, con el fin de que atraviesen con rapidez este órgano y el tiempo de exposición al ácido sea corto, lo que evitará su inactivación. Por el contrario, con el estómago lleno, el tiempo de permanencia del fármaco es mayor y, por lo tanto, la exposición al ácido también es superior.

En este sentido, cuando los fármacos se ingieren con alimentos, su exposición a la superficie mucosa es menor y, en consecuencia, la absorción es más lenta. Sin embargo, si los fármacos son irritantes gástricos, la tolerancia es mejor cuando se administran con el estómago lleno.

Algunos fármacos que irritan la mucosa gástrica o que se inactivan por el ácido se preparan, a veces, en forma de comprimidos o cápsulas con cubierta entérica (que sólo se destruye al llegar al intestino), de forma que atraviesan el estómago sin modificarse ni causar irritación.

Por otra parte, si el paciente presenta un síndrome de malabsorción, no deberá utilizarse esta vía por la dudosa absorción del medicamento.

Los fármacos absorbidos por vía gastrointestinal pasan, en primer lugar, a la circulación portal y, a través del hígado, a la circulación sistémica. Muchos fármacos pueden inactivarse al ser metabolizados o biotransformados en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Esta inactivación rápida se denomina efecto de «primer paso». Si un fármaco tiene un considerable efecto de «primer paso», no podrá ser administrado por vía oral.

En general, debido a los factores mencionados, al margen de otros no analizados, la absorción por esta vía no es completa, pudiendo encontrarse en las heces la parte del fármaco no absorbida. Si, además, el medicamento se elimina por vía biliar, puede hallarse una cantidad mayor por este motivo.

Para esta vía de administración, las formas de presentación de los fármacos pueden ser sólidas

o líquidas. Entre las sólidas, las formas posibles son: los polvos o granulados, que se presentan en sobres; los comprimidos, en forma convencional, o masticables; y las grageas, con cubierta dura que modifica el sabor. Otras denominaciones menos frecuentes son las tabletas, los gránulos y las píldoras. Las cápsulas de cubierta gelatinosa, rígida o blanda, constan de dos semiesferas o cilindros que se encasan, y que contienen en su interior el polvo o el líquido activo. La cubierta se deshace en el estómago.

Los comprimidos pueden estar preparados con cubierta entérica o multicapa. La cubierta entérica resiste el pH ácido del estómago y sólo se hidroliza en un pH más alcalino cuando llega al intestino. La multicapa va exponiendo al fármaco a medida que las capas van hidrolizándose, denominándose, por ello, de acción repetida. En general, todas estas formas son las que se denominan de liberación controlada, sostenida, o retardada.

Las formas líquidas pueden ser: soluciones, gotas, jarabes, suspensiones y emulsiones.

Vía sublingual

Es una vía de absorción rápida que se utiliza en circunstancias muy particulares y con un número reducido y concreto de fármacos. Prácticamente sólo se emplea para la administración de nitritos en la cardiopatía isquémica. El comprimido se rompe con los dientes y se coloca debajo de la lengua. Esta zona tiene una gran vascularización superficial, lo que permite una rápida absorción. Debe tomarse la precaución de no mezclarla con la saliva para evitar la inactivación, en el caso de los nitritos.

El nifedipino, fármaco antianginoso y antihipertensivo, también puede administrarse por esta vía, siendo su absorción casi inmediata.

Existen preparados de estos productos en forma de aerosol o spray para su administración sublingual.

Vía rectal

Es una alternativa a la vía oral, pero de absorción muy variable. Se emplea cuando el paciente presenta vómitos o en los niños que rechazan la administración por vía oral; en éstos, la introducción

del suppositorio provoca tenesmo y a veces induce la defecación, anulando el efecto.

Además del suppositorio pueden administrarse fármacos en forma de enemas.

Vía intravenosa

Por esta vía no existe realmente absorción, puesto que el fármaco se deposita directamente en la sangre. Por lo tanto, el comienzo del efecto es inmediato, y se alcanzan niveles plasmáticos muy elevados del fármaco con dosis muy pequeñas, de forma que los riesgos de toxicidad son mayores que en otras vías de absorción más lenta. Por esta misma razón, la permanencia del fármaco en el plasma suele ser mucho más reducida, por lo que las dosis deben ser menores y más frecuentes, e incluso en perfusión continua, para mantener unos niveles más estables, más uniformes.

Los efectos tóxicos más frecuentes que se observan al administrar fármacos por esta vía son: reacciones anafilácticas graves, arritmias, depresión miocárdica y vasodilatación.

La perfusión continua intravenosa se emplea, como ya se ha indicado, cuando la duración del fármaco es muy corta, o cuando se precisa un efecto inmediato y con frecuente modificación de las dosis para que el resultado sea óptimo o para reducir al mínimo la toxicidad. Por ejemplo, con este método se administran la dopamina y el nitroprussiato, fármacos muy efectivos pero tóxicos, cuyas dosis se van ajustando según el efecto observado por medio de una estrecha monitorización.

No es obligatorio diluir todos los fármacos que se administran por vía intravenosa. En general, las especificaciones de administración suelen indicar cuándo debe hacerse. Por ejemplo, en el caso de la dipirona, la perfusión debe ser lenta para evitar el sofoco y la hipotensión (Cap. 13). Si la vancomicina se infunde con rapidez se produce el síndrome del cuello rojo o del hombre rojo (Cap. 52). El C1K debe administrarse en perfusión continua a un ritmo no superior a 10 mL/hora. En los tres casos será necesario diluir el fármaco para perfundirlo lentamente.

Tanto en esta vía como en la intramuscular se administran sustancias que son anhidras (polvo) y que se disuelven en un medio líquido específico.

co, previamente a la administración y en condiciones de esterilidad

Vía intramuscular

Es una vía de absorción rápida, más que la vía oral, debido a que la única barrera que hay que atravesar para llegar a la sangre es la pared del capilar. Y como excepción, la pared de los capilares dispone de poros que facilitan el paso de los fármacos polares o ionizados.

En este caso, el fármaco se administra disuelto en un vehículo acuoso y en condiciones asépticas por punción intramuscular. Cuando se utiliza en un vehículo oleoso, la absorción se retarda.

Si el paciente se encuentra en estado de shock, con hipoperfusión periférica, la absorción se hace más lenta debido a la disminución del flujo sanguíneo muscular. En estos casos, la vía de administración debe ser la intravenosa.

Por otra parte, cuando existen trastornos graves de la coagulación de la sangre, o el paciente está anticoagulado farmacológicamente, esta vía está contraindicada debido al riesgo de provocar hematomas.

Vía subcutánea

En este caso, la absorción es algo más lenta que por vía intramuscular, aunque se incluye dentro de las vías de absorción rápida. Esta vía se emplea fundamentalmente para la administración de insulina, entre otras razones, porque es la más fácil para la autoadministración. La morfina es otro fármaco que se utiliza por esta vía.

Tampoco debe emplearse si el enfermo se encuentra en estado de shock, por la razón mencionada en el apartado anterior.

Vía tópica

La administración tópica consiste en la aplicación local del fármaco, generalmente, para el tratamiento de lesiones en la zona (piel, vagina, ojos, oídos, nariz, boca). Son formas características los emplastos o cataplasmas, las pomadas y las emulsiones para la piel; los colirios para aplicación oftálmica; los geles y los óvulos vaginales; y las gotas nasales u óticas. Los colutorios, gargarismos o enjuagues se emplean por vía tópica oral.

Sin embargo, no debe olvidarse que por algunas de estas vías (piel, nariz, vagina) puede producirse una absorción sistémica de los medicamentos. Por ejemplo, cuando se emplean pomadas o cremas con glucocorticoides para tratamiento tópico, sobre todo si la aplicación es muy extensa o si se practican curas oclusivas, pueden absorberse en cantidad suficiente como para provocar una insuficiencia suprarrenal. De hecho, la lisinavasopresina, para el tratamiento de la diabetes insípida, se administra por vía nasal.

Vía transdérmica

Aunque la piel es una vía de absorción muy deficiente, algunos fármacos se administran por vía transdérmica o percutánea. Por ejemplo, los nitratos se aplican en la piel, en forma de parches de liberación sostenida, para obtener un efecto sistémico, con tan buena absorción como la oral. La vía transdérmica también se emplea para la administración de estrógenos como terapia sustitutiva en la posmenopausia.

Vía inhalatoria

La aplicación de fármacos en forma de aerosoles suele estar limitada a los que producen un efecto local sobre los bronquios (asma y bronconeumopatía crónica), es decir, los broncodilatadores y los glucocorticoides inhalados (con reducida absorción sistémica). También se emplea en la anestesia inhalatoria.

Es también una vía de absorción rápida.

Vía intratecal

El fármaco se introduce en el espacio intradural, en el líquido cefalorraquídeo. Esta vía se utiliza para el tratamiento de las afecciones del sistema nervioso central cuando el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica, como sucede con muchos antibióticos y citostáticos.

Vía intraarterial

Sólo se emplea en ocasiones excepcionales, porque la mayor parte de los fármacos produce vasoespasmo en la zona de punción, lo que causa isquemia y necrosis en el territorio subsidiario de la arteria afectada.

Sin embargo, se utiliza con mucha frecuencia para las exploraciones radiológicas con contraste.

Vía intraósea

La administración del medicamento por punción intraósea permite una absorción rápida. Se emplea en situaciones de urgencia (reanimación cardio-pulmonar) en los niños, por su fácil administración (debajo de la meseta tibial y medial a la espina, donde existe hueso plano muy superficial).

DISTRIBUCIÓN

Una vez absorbido, el fármaco se distribuye por el organismo según su capacidad de difusión. Esta difusión está limitada, entre otros factores, por la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. Dependiendo de la afinidad por ellas, puede llegar a unirse hasta en un 98 %. La afinidad del fármaco por las proteínas condiciona la respuesta, porque sólo la fracción libre, ionizada, es la que reacciona con los receptores y produce el efecto. Mientras el fármaco esté ligado a las proteínas, no podrá atravesar la pared del capilar y llegar hasta el receptor.

Por el contrario, en todas las enfermedades que producen una disminución de las proteínas plasmáticas (insuficiencia hepática, desnutrición o síndrome nefrótico) se proporciona, a igualdad de dosis, una mayor fracción del fármaco libre y, como consecuencia, se produce un mayor efecto.

Por otra parte, la distribución no es uniforme en todos los órganos. Por ejemplo, la barrera hematoencefálica, que está formada por la pared capilar cerebral (con un número de poros muy reducido) y por una capa de células (la neuroglia) que dan soporte a las células nerviosas, no permite la difusión de muchos fármacos al cerebro.

Al contrario que en el caso anterior, la mayor parte de los fármacos atraviesan la barrera placentaria, pudiendo causar efectos teratogénos en el feto.

Por otra parte, la vascularización de cada órgano condiciona las concentraciones alcanzadas en su interior: órganos muy vascularizados, como el hígado, el corazón o los riñones, alcanzan concentraciones elevadas, mientras que áreas menos irrigadas, como el tejido celular subcutáneo, reciben menor cantidad de fármaco.

Además, cuando existe un proceso inflamatorio, la irrigación aumenta, causando una elevación de la concentración del fármaco en el área afectada.

BIOTRANSFORMACIÓN

Algunos fármacos se eliminan tal como se han absorbido. Sin embargo, la mayor parte de ellos sufre en el organismo diversos procesos de biotransformación.

En unos casos, pueden producir su efecto tal cual se han absorbido, para después transformarse en productos degradados o metabolitos inactivos. En otros, el fármaco se transforma previamente en metabolitos, que son los verdaderamente activos. Muchas benzodiacepinas se transforman en metabolitos activos que incluso prolongan el efecto, porque algunos metabolitos pueden tener una semivida media más prolongada.

A veces, el metabolito es tóxico, como el tiocianato producido tras la administración de nitroprusiato.

Este fenómeno de biotransformación contribuye también a la modificación del efecto esperado del fármaco.

La biotransformación se produce en todos los órganos, pero con notable preferencia en el hígado, por medio de reacciones de oxidación, hidrólisis y conjugación. Estas reacciones enzimáticas se producen en las mitocondrias. Las enzimas del citocromo P-450 son monooxigenasas que intervienen en la oxidación y constituyen una vía de biotransformación relevante. Por esta vía se metabolizan muchos fármacos, entre ellos: midazolam y diazepam, anfetaminas, morfina, codeína, meperidina, eritromicina, ibuprofeno, ciclosporina y omeprazol.

Las reacciones de hidrólisis modifican fármacos como la lidocaína, la procainamida, la indometacina, el ácido acetilsalicílico y el enalapril.

La conjugación se produce fundamentalmente con ácido glucurónico (glucuronización), por medio de la enzima glucuroniltransferasa. Por esta vía, se biotransforman el paracetamol, las benzodiacepinas, los esteroides y la metildopa.

Los medicamentos pueden sufrir biotransformación por más de una de las vías antes mencionadas.

ELIMINACIÓN

La mayor parte de los fármacos se eliminan o excretan por vía renal. Algunos se filtran a través del

glomérulo, y otros, además de filtrarse, se eliminan a través del túbulos renal. Según la rapidez de eliminación renal de cada fármaco, así será, en proporción inversa, su permanencia en el organismo. Por ejemplo, la penicilina se elimina muy rápidamente, por lo que la duración de su efecto es muy corta.

Las dosis de muchos fármacos deben reducirse cuando existe insuficiencia renal porque, al estar disminuida la filtración o la excreción tubular, la eliminación disminuye y los niveles plasmáticos que se alcanzan son más elevados, lo que puede causar toxicidad. Puesto que la reducción de las dosis de cada fármaco es diferente, en cada caso deberá consultarse la bibliografía adecuada.

Un número menor de fármacos se excreta también por vía biliar. En ocasiones, esta vía de eliminación puede emplearse con fines terapéuticos. Por ejemplo, la ampicilina alcanza concentraciones elevadas en la vía biliar cuando se elimina, por lo que se usa en el tratamiento de la colecistitis.

Existen otras vías de eliminación menos importantes, aunque pueden tener alguna utilidad clínica.

Por ejemplo, la eliminación por la saliva se aprovecha en el caso de algunos fármacos, como la fenitoína, para determinar sus niveles, porque éstos están muy relacionados con los que el enfermo tiene en el plasma. Este método de control de los niveles antiepilepticos de la fenitoína evita la extracción de sangre en niños pequeños.

Los fármacos también pueden eliminarse a través de la leche materna, de forma que pueden ser ingeridos por el lactante. Por lo tanto, durante la lactancia deberán evitarse todos aquellos medicamentos que se eliminan por esta vía.

La eliminación de los fármacos por medio de la depuración extrarrenal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, ultrafiltración o hemoperfusión) depende también de cada fármaco concreto. Cuando se emplean estos procedimientos terapéuticos, deben consultarse las tablas publicadas a este respecto para ajustar las dosis.

En este sentido, desde el punto de vista toxicológico debe recordarse que la hemodiálisis y la hemoperfusión con carbón activado son buenas técnicas para la eliminación de fármacos en casos de sobredosis o intoxicación.

Mecanismo de acción de los fármacos.

Factores que modifican sus efectos

INTRODUCCIÓN

Para conseguir el efecto deseado por un fármaco, es preciso que éste alcance el órgano efector, para lo que será necesario conseguir una determinada concentración en plasma. Esta concentración depende de la dosis administrada y de los factores mencionados en el capítulo anterior. La absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación son fenómenos dinámicos que se superponen. Es decir, antes de que se haya completado la absorción, el fármaco ya ha comenzado a eliminarse, después de haber sufrido la correspondiente distribución y transformación. Por lo tanto, la duración y la intensidad del efecto dependen de la cantidad de fármaco administrada, de los niveles plasmáticos alcanzados y del tiempo durante el que éstos se mantienen. Estos dos últimos factores dependen de la velocidad de absorción de la vía elegida, así como de la velocidad de eliminación, de la distribución y del grado de biotransformación que el fármaco sufra dentro del organismo.

Las dosis de los fármacos están calculadas para que puedan alcanzar los niveles plasmáticos suficientes (niveles terapéuticos) para producir el efecto deseado, sin llegar a los valores tóxicos.

ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ÚNICA

En la Figura 2-1 se representa la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo,

cuando el fármaco se administra en dosis única por vía intravenosa. Al no haber propiamente absorción por esta vía, la concentración máxima en plasma se alcanza de forma inmediata. Esta curva se modifica cuando la administración se realiza por otra vía (oral, intramuscular), alcanzándose niveles más bajos y más lentamente que en el caso anterior.

Por otra parte si la eliminación del medicamento es más lenta, los niveles terapéuticos se mantienen durante más tiempo.

Efectivamente, la duración del efecto de un fármaco depende de la «vida media» del mismo o «semivida», que se define como el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad (Fig. 2-2). Se trata de una determinación experimental, tras administrar una dosis única del fármaco, generalmente por vía intravenosa. Cuanto más larga sea la semivida, mayor será la duración del efecto.

ADMINISTRACIÓN DE DOSIS REPETIDAS

Aunque hay fármacos que se emplean en dosis única, es mucho más frecuente la administración prolongada, con repetición de las dosis a intervalos de tiempo establecidos, para conseguir un efecto mantenido durante días, semanas o meses. La representación gráfica de esta forma de administración se muestra en la Figura 2-3a, donde se observa que

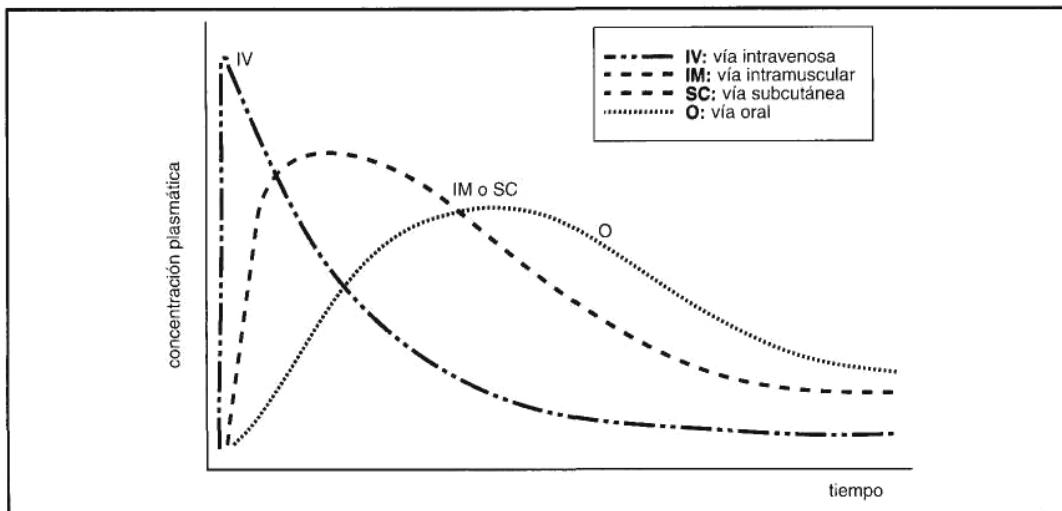


Fig. 2-1. Concentraciones plasmáticas, en dosis única, según la vía de absorción.

antes de eliminarse la primera dosis del fármaco se produce el efecto de sumación de la segunda dosis. Si el intervalo de tiempo entre las dosis es el adecuado, se establece un equilibrio dinámico, al cabo de pocas dosis entre la cantidad absorbida y

la eliminada, manteniéndose estables los niveles plasmáticos. No obstante, siempre existe fluctuación de la concentración (como se observa en la figura), pero dentro de los niveles terapéuticos.

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio o la estabilidad en los niveles terapéuticos, cuando se administra en dosis e intervalos adecuados, es de unas cuatro a cinco veces el valor de la «semivida».

Si los intervalos de tiempo entre las dosis son demasiado cortos, se produce un efecto acumulativo, y se alcanzan concentraciones plasmáticas que superan el nivel terapéutico y pueden llegar al nivel tóxico (Fig. 2-3b). Por el contrario, si las dosis se distancian excesivamente, las concentraciones plasmáticas tendrán profundos «valles» por debajo de los niveles terapéuticos, por lo que no se obtendrá un efecto mantenido (Fig. 2-3c).

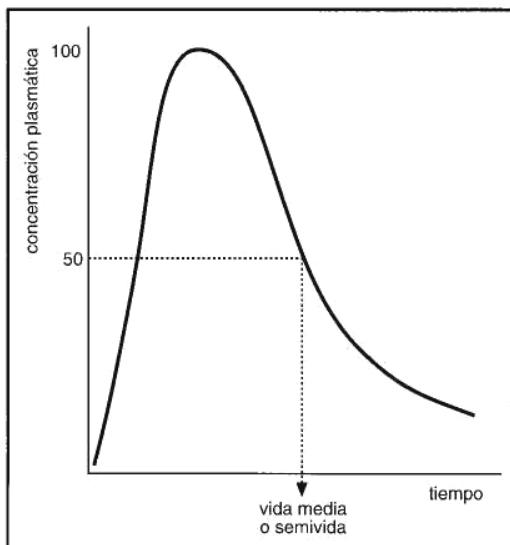


Fig. 2-2. Concentración plasmática y semivida después de una dosis única.

ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN CONTINUA

Como ya se ha señalado en el capítulo anterior, cuando el fármaco se inactiva con rapidez, cuando la toxicidad se produce con concentraciones muy próximas a las terapéuticas o cuando es preciso variar frecuentemente las dosis para alcanzar el efecto óptimo, se recurre a la perfusión intra-

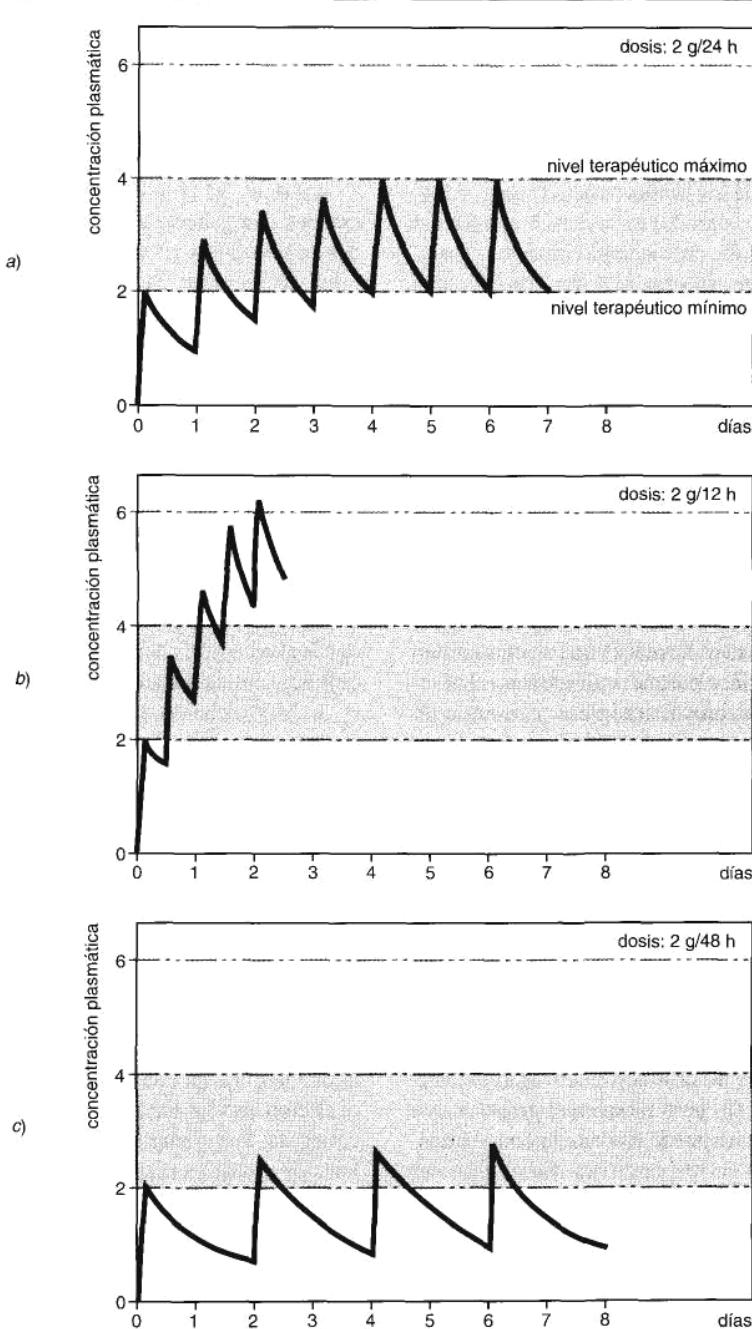


Fig. 2-3. Concentraciones plasmáticas con dosis repetidas: a) intervalos entre dosis adecuadas; b) intervalos demasiado cortos: efecto de sumación; c) intervalos demasiado largos: niveles subterapéuticos.

venosa continua, un método con el que se obtienen niveles plasmáticos muy uniformes.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La mayor parte de los fármacos actúa sobre receptores específicos, situados en la membrana o en el interior de la célula, produciendo un efecto determinado. Estos receptores son macromoléculas (fundamentalmente, proteínas) que existen en la célula como mecanismo fisiológico de regulación de la actividad celular. Por tanto, los receptores reaccionan con sustancias endógenas (neurotransmisores, hormonas), produciendo efectos fisiológicos. Por ejemplo, los receptores α y β del sistema simpático reaccionan con la noradrenalina (neurotransmisor) y la adrenalina (hormona). Estos cambios bioquímicos y fisiológicos mantienen el tono vasomotor, la frecuencia y la contractilidad cardíacas en condiciones fisiológicas. En estos receptores actúan fármacos que se denominan simpaticomiméticos porque «mimetizan» el efecto de los transmisores fisiológicos, causando un incremento de la actividad del sistema simpático. En general, aquellos fármacos que producen efectos parecidos a la estimulación fisiológica por la sustancia endógena correspondiente se denominan «agonistas».

Otro grupo de fármacos reacciona con los receptores produciendo su bloqueo e impidiendo la reacción con los transmisores endógenos, por lo que los efectos observados serán los contrarios. Los fármacos responsables de este efecto se denominan «antagonistas». En este caso, la reacción fármaco-receptor no produce efecto alguno (actividad intrínseca 0), pero bloquea el grupo activo del receptor, que no puede reaccionar con el transmisor endógeno correspondiente. En el caso del bloqueo de los receptores del sistema simpático, se producirá hipotensión y bradicardia. Otro ejemplo de antagonismo es el de los receptores de la histamina, que son bloqueados por fármacos como la cimetidina y la ranitidina, pero que no producen ningún efecto por sí mismos. El beneficio esperado se obtiene porque la histamina no puede interactuar con los receptores, por lo que la producción de jugo gástrico disminuye.

Otros receptores específicos son los endorfínicos. Nuestro organismo produce P-endorfinas (sustancias semejantes a la morfina) que reaccionan con ellos. Si administramos mórficos exógenos, el efecto producido se obtiene por reacción con éstos.

Así pues, el fármaco reacciona estableciendo enlaces con grupos activos específicos localizados en las células, modificándose la estructura química del receptor. Si bien el número de tipos de receptores es muy elevado, los mecanismos por los que se produce la alteración celular después de la reacción del fármaco con el receptor son estos casos. Destacan:

1. Apertura o cierre de los canales iónicos del Na, Ca, K y Cl en la membrana celular. La activación del receptor permite el flujo de cationes, produciendo el efecto. Permite la despolarización y la transmisión del potencial de acción en la estimulación nerviosa y la contracción muscular.
2. Modificaciones de la actividad enzimática desde el receptor, alterando numerosas reacciones químicas intracelulares.
3. Modificación de la estructura de las proteínas por alteración de la síntesis proteica.

Existe otro grupo menor de fármacos que no actúan sobre receptores específicos, sino que, entre otros mecanismos, actúan directamente inhibiendo determinadas enzimas, bloqueando la reacción metabólica correspondiente o actuando como antimetabolitos (falsos sustratos cuyo producto metabólico final no es utilizable por la célula). Es el caso de los fármacos que se emplean en la quimioterapia del cáncer, por ejemplo.

Finalmente, existe otro grupo de fármacos, más pequeño todavía, que no estimulan los receptores ni alteran las vías metabólicas, sino que actúan localmente. Por ejemplo, los antiácidos neutralizan la acidez gástrica mediante una reacción química local; otros productos, como el salvado, aumentan el bolo fecal, estimulando la defecación.

FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS DE LOS FÁRMACOS

Son muy numerosos los factores, algunos ya mencionados anteriormente, que pueden modificar el efecto de los fármacos. Puede haber, por ejemplo,

errores en la administración de las dosis o falta de cumplimiento por parte del paciente. Este último hecho suele observarse en los tratamientos prolongados. Muchos enfermos hipertensos reducen la dosis o dejan de tomar el medicamento porque no tienen síntomas, pero acaban presentando graves complicaciones. Algunos pacientes diabéticos dejan de administrarse la insulina cuando presentan síntomas de cetoacidosis, en la creencia de que se están inyectando una cantidad excesiva de hormona; es entonces cuando entran en franca descompensación diabética, con una intensa acidosis metabólica.

La edad es otro factor modificador. De forma general, se considera que los niños y los ancianos son más susceptibles a la acción de los fármacos. Por ejemplo, la digoxina produce más toxicidad en este grupo de pacientes.

El peso y el grado de deshidratación de los enfermos también pueden modificar los efectos, por lo que la dosis se debe ajustar al peso corporal.

Si el fármaco se administra por vía oral, con el estómago vacío, se absorberá con más rapidez que si el estómago está lleno, variando, por tanto, la intensidad del efecto.

La insuficiencia renal y la insuficiencia hepática son enfermedades que modifican el efecto de una gran parte de los fármacos.

La tolerancia, como ocurre en el caso de los opiáceos, produce una habituación al fármaco, con reducción de determinados efectos.

La disminución de las proteínas plasmáticas, por las enfermedades anteriormente citadas, hace que exista una mayor fracción libre del fármaco, aumentando su efecto.

Algunos fármacos se inactivan, o su acción se modifica por trastornos del equilibrio acidobásico. Por ejemplo, la adrenalina se inactiva cuando hay una intensa acidosis.

La asociación de fármacos puede producir interacciones que aumentan, reducen o modifican la intensidad del efecto (Cap. 68).

Finalmente, el mero hecho de la administración de un fármaco puede producir modificaciones clínicas, denominadas «efectos placebo». Para distinguirlos y demostrar la eficacia del fármaco, en los ensayos clínicos se enfrenta el medicamento a estudiar (en un grupo de pacientes) con un pre-

parado inerte de aspecto similar (en otro grupo de pacientes). La asignación de enfermos a cada grupo se hace sin el conocimiento de lo que se les administra, tanto por parte del enfermo como del médico («doble ciego»). La diferencia entre los grupos pondrá de relieve los efectos intrínsecos del fármaco, que no se deberán al placebo, porque tendrán que producirse, al azar, en ambos grupos por igual.

TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Todos los fármacos, en mayor o menor grado, tienen efectos tóxicos. De hecho, uno de los primeros objetivos de la investigación de fármacos nuevos es la obtención de productos menos tóxicos, pero que conserven su eficacia. Por otra parte, antes del empleo clínico de cualquier producto farmacológico en los seres humanos deben establecerse, con la mayor exactitud posible, los efectos tóxicos que produce y las dosis a las que éstos aparecen. Así, se ha establecido el concepto de «índice terapéutico», que representa la relación entre las dosis a las que se alcanza el efecto terapéutico y las dosis a las que aparece la toxicidad. Es, en definitiva, el margen de seguridad.

Si un fármaco produce su efecto terapéutico con dosis mucho menores que las dosis tóxicas, el índice terapéutico será elevado, el margen de seguridad amplio y el riesgo de toxicidad bajo. Por el contrario, cuando el margen de seguridad es pequeño, con frecuencia se produce toxicidad.

Sin embargo, existen efectos tóxicos que no están relacionados con la dosis, y que pueden aparecer con los niveles terapéuticos o incluso con niveles más bajos. En unos casos se deben a fenómenos de hipersensibilidad del sistema inmunitario frente a un antígeno (el fármaco o impurezas en la preparación). En otros, se deben a que el efecto tóxico acompaña al efecto terapéutico. Éste es el caso de los citostáticos, que producen la lisis de los tumores y también de otros grupos celulares no tumorales (hematíes, leucocitos y plaquetas, por ejemplo).

Este último concepto parece contradecir el de «efecto adverso», que se define como el efecto secundario o colateral, difícilmente evitable, que se produce al recibir el fármaco en dosis terapéuticas

y no tóxicas. Por tanto, el efecto adverso sería el efecto no deseado con dosis terapéuticas, y toxicidad el efecto indeseable aparecido con dosis excesivas. Sin embargo, en la práctica se entiende por toxicidad cualquier efecto secundario, independientemente de la dosis con la que se produzca.

Un efecto adverso puede ser la cefalea cuando se administran nitratos en el tratamiento de la angina; es un efecto difícil de evitar, pero tolerable. Sin embargo, toxicidad es, por ejemplo, el coma por sobredosis de barbitúricos.

El gran número de medicamentos disponibles en la actualidad ha contribuido a que la toxicidad sea un grave problema. Ello obliga al empleo más prudente de los fármacos: cuando se disponga de varios en el mercado se utilizarán los medicamentos menos tóxicos; se evitará, en lo posible, la asociación de fármacos que puedan interactuar entre sí o potenciar su toxicidad; y sólo se administrarán los medicamentos cuando haya una indicación estricta. Todas éstas son normas que pueden reducir la aparición de fenómenos tóxicos.

A continuación se señalan las manifestaciones más graves y frecuentes que pueden producir los fármacos en general.

Fenómeno de hipersensibilidad (alergia)

Todos los fármacos pueden comportarse como antígenos. Si el organismo humano ha tenido un contacto previo con el fármaco, puede desencadenarse una reacción alérgica. La aparición de esta reacción es independiente de la dosis administrada.

La incidencia es baja, y la intensidad y la gravedad del efecto, variables. En la piel, las manifestaciones pueden ser leves, como el eritema, o graves, desde la urticaria hasta la dermatitis exfoliativa o necrólisis epidémica tóxica. Otras formas de presentación son el angioedema, el edema laringeo, (que produce asfixia), el asma, el shock anafiláctico, la fotosensibilización y la fiebre farmacológica.

Los medicamentos que causan más reacciones alérgicas son las penicilinas, el ácido acetilsalicílico, las pirazolonas y las sulfamidas, entre otros. Algunos rara vez producen fenómenos alérgicos, como es el caso de los aminoglucósidos.

Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad

La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el hígado y se eliminan por el riñón, de forma que en estos órganos la toxicidad es relativamente frecuente. Pueden producirse cuadros de ictericia, hepatitis, insuficiencia hepática, nefritis intersticial e insuficiencia renal.

Teratogenia

Debe evitarse, en la medida de lo posible, la utilización de fármacos durante el embarazo, por el riesgo potencial de producción de malformaciones congénitas. Es preciso recordar que la teratogenia de muchos medicamentos sólo se conoce después de que se hayan empleado clínicamente, incluso después de años de comercialización.

Trastornos hemáticos

La leucocitopenia, la granulocitopenia, la anemia aplásica o hemolítica, la trombocitopenia y los trastornos de la coagulación pueden ser manifestaciones tóxicas de algunos medicamentos. El cloranfenicol, por ejemplo, puede producir aplasia medular.

Arritmias

Se producen, fundamentalmente, con fármacos que tienen efectos sobre el corazón, como los inotrópicos y los antiarrítmicos, ocasionando trastornos del ritmo de distinta gravedad.

Adicción y dependencia

Estos fenómenos, que se estudian en el Capítulo 22, aparecen generalmente con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los analgésicos narcóticos.

Trastornos del comportamiento

Generalmente, como consecuencia también del empleo de fármacos de acción central, es frecuente la aparición de incoordinación motora, somnolencia, ataxia y deterioro de las funciones superiores.

Iatrogenia

Este término se aplica al efecto tóxico o adverso causado por un fármaco o una determinada intervención terapéutica. El que se suele citar como ejemplo es la aparición de la enfermedad de Cushing cuando se mantiene un tratamiento prolongado de glucocorticoides para tratar otra afección.

SECCIÓN II

Aplicaciones de la farmacología a la práctica enfermera

- 3 Marco legal y proceso enfermero**
- 4 Problemas derivados de la terapia farmacológica**
- 5 Manejo y control de los fármacos**

Marco legal y proceso enfermero

INTRODUCCIÓN

La Farmacología es, sin duda, uno de los campos de conocimiento que la enfermera debe incorporar y adaptar a sus necesidades para poder asumir la responsabilidad encomendada por la sociedad en el desempeño de su actividad profesional. Además, la Farmacología es una ciencia compleja y en constante evolución. La llegada, cada vez más acelerada, de nuevos productos al mercado, la diversidad de vías de administración, las múltiples complicaciones que se pueden derivar del uso de los fármacos (tanto efectos adversos como toxicidad) y las interacciones entre medicamentos, alimentos, o ambos, son algunos de los aspectos que refuerzan la necesidad que tienen las enfermeras de revisar y actualizar constantemente estos conocimientos.

Una de las mayores responsabilidades de las enfermeras profesionales es enseñar a los pacientes el uso adecuado de los medicamentos, así como sus beneficios y riesgos. La enfermera es la responsable, en el hospital, de la administración de los tratamientos médicos, la incorporación del tratamiento del paciente a las actividades de la vida diaria, la observación de éste y la detección de posibles efectos no deseados, así como de la coordinación del tratamiento médico con el resto de tratamientos. Antes del alta del enfermo, la enfermera revisa con éste o su cuidador principal el tratamiento farmacológico que deberá seguir en su domicilio, los cuidados que conlleva, los signos o

síntomas que debe observar ante un posible efecto adverso, así como las habilidades requeridas para su administración, por ejemplo, cuando se trata de fármacos inhalados que precisan entrenamiento para su uso correcto.

En atención primaria, la enfermera desempeña frecuentemente el papel de asesor, e identifica las dificultades y los factores de riesgo, para que el paciente maneje de forma eficaz el tratamiento farmacológico prescrito por el médico. Así, por ejemplo, en las consultas de enfermería indaga sobre una posible automedicación, evalúa el conocimiento del paciente sobre la medicación que tiene pautada, identifica el riesgo de incumplimiento por diferentes causas (almacenamiento inadecuado, cambios de recipiente, reacciones adversas o percibidas como adversas por el paciente, coste, problemas de memoria, etc.) y pone en marcha los cuidados necesarios para que este problema no se produzca. En atención domiciliaria, la enfermera puede detectar efectos no deseados de algún medicamento, el incumplimiento del tratamiento o el manejo ineficaz del mismo, por el propio paciente o por las personas encargadas de sus cuidados. En este caso, la enfermera debe buscar con el enfermo soluciones eficaces a sus problemas o realizar una consulta con el médico para modificar o suspender el tratamiento. En las instituciones de cuidados a largo plazo, en las que predominan las personas de edad muy avanzada, a veces con patologías múltiples y polimedificados, los problemas

de manejo de los medicamentos, las interacciones, las reacciones adversas y las dificultades se agravan.

MARCO LEGAL

En España, el único marco legal específico para el ejercicio de la enfermería se limita al Título III, Capítulos I y II del *Real Decreto 1231/2001, de 8 de noviembre, por el que se aprueban los Estatutos Generales de la Organización Colegial de Enfermería de España, del Consejo General y de Ordenación de la Actividad Profesional*, en el que se hace una reflexión conceptual más que normativa, sobre la misión de la enfermera, lo que dificulta la extracción de conclusiones para el tema que nos ocupa. No obstante, existen algunas normas legales relacionadas con la administración de medicamentos que implican a la Enfermería y su práctica. Dentro de la legislación española, afectan de forma directa o indirectamente a la responsabilidad penal o civil de la enfermera en el ejercicio de su profesión las siguientes disposiciones: la *Ley del medicamento* (ley 25/1990 de 20 de diciembre de 1990), en su título segundo, de los medicamentos, capítulo sexto, sobre farmacovigilancia, hace referencia, en su artículo 57, a la obligación de declarar de los profesionales sanitarios en general: «los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias (...) los efectos inesperados o tóxicos a las personas o a la salud pública que pudieran haber sido causados por medicamentos. (...). En el sistema español de farmacovigilancia están obligados a colaborar los médicos, los veterinarios, los farmacéuticos, los enfermeros y demás profesionales sanitarios».

De la *Ley General de Sanidad* (ley 14/1986), título primero, capítulo primero, artículos 9 y 10 sobre los derechos de los pacientes, también se pueden extraer conclusiones válidas relacionadas con la responsabilidad de la enfermera en la administración de medicamentos. En ella queda reflejado el derecho del paciente «a que se le dé, en términos comprensibles, a él y a su familia o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento».

Asimismo, tiene derecho «a negarse al tratamiento (...) debiendo solicitar para ello el alta voluntaria (...». Las enfermeras deben buscar la forma de proteger los derechos de los pacientes. Su responsabilidad básica consiste en asegurarse de que el enfermo dispone de la información necesaria respecto a su tratamiento, o en todo caso ayudarle a que la obtenga, de forma que pueda adoptar decisiones informadas.

En el *Estatuto del Personal Auxiliar Sanitario y Auxiliares de Clínica de la Seguridad Social* (orden de 26 de abril de 1973) sección segunda, sobre funciones, se recoge de forma imprecisa, la implicación de la enfermera en el tratamiento farmacológico de los pacientes, en los siguientes términos: «(...) cumplimentar la terapéutica prescrita por los facultativos encargados de la asistencia, así como aplicar la medicación correspondiente». De todo ello se deriva: a) que la enfermera española no tiene capacidad legal para prescribir ningún tipo de medicamento; b) que es la responsable de administrar los tratamientos médicos prescritos; c) que colabora con el médico en la detección de efectos no deseados o tóxicos, y d) que está implicada en todo el proceso, incluida la farmacovigilancia.

Actualmente se puede observar un incremento del número de sentencias inculpatorias en materia de responsabilidad civil y penal referidas a casos de imprudencia temeraria, impericia o intrusismo, en relación con la administración de medicamentos en la práctica profesional y que están creando jurisprudencia.

La enfermera acepta la total responsabilidad sobre las acciones que realiza, lo que incluye la administración de medicamentos. La prescripción, la dosis y la vía son decisiones médicas, pero la enfermera debe estar familiarizada con los efectos de los medicamentos de uso común, las dosis habituales, las vías de administración, los efectos no deseados y las contraindicaciones. Cuando se trata de medicamentos nuevos o no habituales, la enfermera es responsable de buscar información para realizar una correcta administración. De igual modo, la enfermera debe ser capaz, dentro de sus obligaciones profesionales, de asumir y reconocer los errores que se puedan cometer en la administración de los tratamientos, comunicarlo a la

Cuadro 3-1**RELACIONES ENTRE EL PROCESO ENFERMERO Y LA FARMACOLOGÍA**

ELEMENTOS DEL PROCESO	RESPONSABILIDADES ESPECÍFICAS
Valoración	Comprobación de la prescripción Antecedentes de alergias Conocimientos y recursos del paciente Exploración: vía de administración, dificultades
Diagnóstico	Diagnósticos enfermeros relacionados con el consumo de medicamentos: —Incumplimiento del tratamiento —Manejo ineficaz del régimen terapéutico (personal o familiar) Complicaciones potenciales: —Efectos adversos o tóxicos —Interacciones alimentos-medicamentos
Planificación	Determinación de objetivos con el paciente Planificación de intervenciones específicas Preparación y manipulación de medicamentos Cálculo de dosis
Ejecución	Administración de medicamentos por las diferentes vías Asesoramiento al paciente y a la familia Detección precoz de potenciales complicaciones
Evaluación	Cumplimiento del tratamiento Manejo eficaz del régimen terapéutico Comprobación del efecto terapéutico o tóxico Documentación y comunicación

persona apropiada y colaborar en la adopción de las medidas necesarias para paliar los efectos del error. Igualmente, la enfermera debe llenar el informe de incidencia con la descripción, lo más detallada posible, de las circunstancias en las que se produjo el error.

LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA

La hoja de prescripción es un documento básico de la historia clínica del paciente. Sus características y la utilización que se haga de ella condicionarán la primera norma de seguridad en el uso y la administración de los medicamentos. Debe tener, al menos, los siguientes datos:

- Nombre completo y claro del paciente, edad, número de cama y habitación.
- Nombre del medicamento, preferentemente en letra de molde.
- Vía de administración. En caso de utilizar

siglas, éstas serán las aceptadas y conocidas por todo el equipo.

— Frecuencia de la administración, con el período de validez, la fecha de comienzo y la fecha de finalización del tratamiento.

— La firma del médico que hace la prescripción.

Si se ha omitido alguno de estos datos, es necesario anotarlo para que sea cumplimentado lo antes posible. El documento de prescripción y las normas de uso varían de unas instituciones a otras, por lo que la enfermera debe familiarizarse con ellos cuando cambia de puesto de trabajo. Bajo ningún concepto, la enfermera debe escribir o alterar la prescripción. Éste es un documento con validez legal y, por tanto, no se debe modificar. En general, las órdenes médicas deben ser escritas; sólo se admiten órdenes verbales en caso de urgencia o de fuerza mayor. En estos casos, se pedirá al médico que ha realizado la prescripción

que la registre lo antes posible. La enfermera habrá anotado previamente la prescripción realizada de forma verbal, la dosis, vía, fecha y hora, así como el nombre del médico que la realizó.

Aunque no es muy habitual, pueden surgir problemas en la prescripción. Los más frecuentes son:

1. La prescripción es ilegible.
2. El fármaco o la dosis parecen inadecuados para el paciente.
3. La vía prescrita no es la apropiada para el paciente.

Cuando existan dudas sobre la interpretación, la enfermera debe pedir su aclaración antes de llevar a cabo la administración del medicamento. Si, a juicio de la enfermera, no es habitual la dosis prescrita o el propio medicamento, deberá comentarlo con el médico. Las preguntas pueden salvar al paciente y a las propias enfermeras de las consecuencias de un error inadvertido. A veces, el médico no conoce la situación del paciente tan bien como la enfermera y prescribe un medicamento que éste no puede tolerar, por ejemplo, por vía oral. En ese caso, se debe pedir al médico que rectifique la prescripción, pero no hay que hacerlo por iniciativa propia.

VALORACIÓN ENFERMERA

La recogida de datos del paciente constituye la primera etapa del proceso enfermero. La valoración siempre debe incluir datos específicos sobre medicación, pero la valoración del paciente en su conjunto puede proporcionar datos útiles para identificar problemas relativos a la administración de los medicamentos. Por ejemplo, una dificultad para la deglución, un déficit sensitivo o una incapacidad motriz en las articulaciones de las manos deberán ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar la posibilidad de que el paciente cumpla el tratamiento prescrito.

La información básica que la enfermera debe recoger del paciente en relación con la medicación comprende los siguientes datos (Cuadro 3-2):

Historia del uso de medicamentos: los antecedentes sobre el uso de medicamentos son una fuente de información muy valiosa. Proporcionan un perfil sobre los conocimientos y actitudes de

las personas en farmacoterapia. Una buena fuente de información son los envases. En la visita domiciliaria, la enfermera tiene la oportunidad de conocer la forma de almacenar los medicamentos, el número de fármacos no prescritos que se usan y la importancia relativa que a todo ello le concede el paciente. Si se trata de pacientes crónicos, se debe explorar su actitud ante el cumplimiento correcto de los tratamientos médicos, los antecedentes de efectos adversos y toxicidad, y las medidas adoptadas cuando esto ocurrió. Es interesante indagar sobre el consumo de productos de herboristería o infusiones, dado que frecuentemente el paciente desconoce los posibles efectos nocivos de éstos, así como las interacciones con ciertos medicamentos.

Alergias a medicamentos: este dato no debe excluirse nunca. El paciente puede tener información precisa o nociones vagas de que cierto medicamento le ha causado alguna reacción adversa; en este caso, se debe tratar de averiguar qué hay de cierto en ello y comunicarlo al médico encargado. En las instituciones sanitarias, existen normas específicas sobre el modo de registrar en lugares visibles y comunicar al resto de los miembros del equipo la existencia de alergias a medicamentos, para reducir al mínimo los riesgos.

Consumo actual de medicación prescrita o no prescrita: la enfermera debe obtener del paciente información específica sobre esos medicamentos. Así, deberá preguntar sobre: número de comprimidos, cápsulas o cucharadas que toma; hora del día; si los toma antes, durante o después de las comidas (especialmente si se trata de algún medicamento de los que se conoce su interacción con los alimentos); si se simultanean con otros medicamentos; si el paciente cree que la medicación ha aliviado los síntomas, o si tiene la sensación de que le produce algún efecto no deseado, malestar o incomodidad. El consumo de alcohol y la utilización de remedios caseros, también debe indagarse en este apartado.

Conocimientos y recursos del paciente: a lo largo de toda la entrevista, la enfermera debe obtener datos significativos sobre los conocimientos que demuestra el paciente en cuanto al uso de los medicamentos, las posibles limitaciones por falta de memoria o confusión, la importan-

Cuadro 3-2**VALORACIÓN ENFERMERA DEL PACIENTE EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO****• Historia del uso de medicamentos:**

- Tratamientos anteriores
- Uso de medicamentos no prescritos (entre ellos, plantas medicinales)
- Almacenamiento y conservación

• Alergias a medicamentos:

- Información sobre reacciones adversas anteriores
- Registro inmediato en la historia clínica

• Consumo actual de medicamentos:

- Cumplimiento del tratamiento
- Percepción del paciente sobre sus efectos
- Consumo de alcohol y uso de remedios caseros

• Conocimientos y recursos del paciente**• Datos de la exploración física:**

- Según la vía de administración
- Tolerancia
- Capacidades y limitaciones

cia que concede al manejo eficaz de los medicamentos y los recursos económicos de que dispone para su adquisición (recuérdese que en España no todos los medicamentos son gratuitos). Si el paciente no está capacitado para la administración o el seguimiento del tratamiento, se deberá investigar si dispone de personas que se puedan hacer cargo.

Datos de la exploración física: la exploración física aporta información sobre la situación actual del paciente. Según la vía de administración y la prescripción concreta, se hará más hincapié en la valoración específica de la piel, el tejido subcutáneo y el tejido muscular, la capacidad de deglución, las limitaciones físicas, la capacidad de aprender, etc.

DIAGNÓSTICO

En la fase de diagnóstico, la enfermera analiza e interpreta los datos, determina los problemas reales o potenciales, y los organiza por orden de prioridades. Además, la enfermera identifica los factores que producen o pueden producir problemas.

En la práctica profesional, las enfermeras tratan dos tipos de problemas. Los llamados problemas interdependientes, o problemas de colabora-

ción, son aquellos para cuyo tratamiento y resolución la enfermera colabora con otro profesional, generalmente el médico. Los problemas de colaboración, según la definición de L. J. Carpenito, generalmente hacen referencia a las complicaciones de situaciones fisiopatológicas o relacionadas con el tratamiento médico. La función del profesional de enfermería, en este caso, consiste en tratar de evitarlas, vigilar al enfermo para detectar precozmente su aparición y controlar su evolución. En este grupo de problemas se encontrarían las reacciones farmacológicas adversas. La enfermera ocupa una posición ideal para evitarlas o detectarlas precozmente, comunicarlo al médico y colaborar, en todo caso, en su tratamiento. Si entre los medicamentos prescritos hay alguno cuya acción se puede ver afectada por la ingestión simultánea de alimentos o bebidas, debe detectarse y registrarse en la documentación del paciente. Asimismo, en esta fase del proceso la enfermera debe explorar cuidadosamente las complicaciones más importantes que se puedan derivar de los medicamentos prescritos. La identificación de los problemas de forma correcta puede ayudar a evitarlos, controlarlos o reducirlos al mínimo.

De acuerdo con la definición de la NANDA (*North American Nursing Diagnosis Association*) acordada en la novena conferencia, en marzo de

1990, el Diagnóstico Enfermero es un juicio clínico sobre las respuestas de un individuo, familia o comunidad a procesos vitales o a problemas de salud reales o potenciales. Los diagnósticos enfermeros proporcionan la base para la selección de las intervenciones de enfermería que permiten el logro de los objetivos de los que la enfermera es responsable. En el listado de etiquetas diagnósticas de la NANDA figuran las de «Manejo ineficaz del régimen terapéutico personal, familiar o de la comunidad», «Incumplimiento del tratamiento» y «Manejo eficaz del régimen terapéutico personal», este último como diagnóstico de salud.

PLANIFICACIÓN

La preparación y manipulación de los medicamentos es una de las fases en las que mayor riesgo existe de cometer errores que tienen consecuencias potencialmente graves para el paciente. Para reducir al mínimo este riesgo, en la mayor parte de los hospitales existen unidades de farmacología clínica en las que enfermeras formadas específicamente para ello realizan los preparados, las diluciones y el cálculo de las dosis. No obstante, la administración de ciertos medicamentos, de especial riesgo, se debe planificar cuidadosamente, adaptando los cuidados a cada paciente concreto.

Cuadro 3-3

CLASIFICACIÓN DE INTERVENCIONES ENFERMERAS (NIC)

Nivel 1: Dominio	Fisiológico complejo
Nivel 2: Clase	<i>Manejo de fármacos</i>
Nivel 3: Intervenciones	Administración de analgésicos Administración de analgésicos: epidurales Administración de anestésicos Gestión de quimioterapia Sedación consciente Administración de medicación Administración de medicación: ótica Administración de medicación: enteral Administración de medicación: epidural Administración de medicación: oftálmica Administración de medicación: inhalación Administración de medicación: intrapleural Administración de medicación: intradérmica Administración de medicación: intramuscular Administración de medicación: intraósea Administración de medicación: intravenosa Administración de medicación: oral Administración de medicación: rectal Administración de medicación: tópica Administración de medicación: subcutánea Administración de medicación: vaginal Administración de medicación: reservorio ventricular Gestión de la medicación Prescripción de medicamentos* Instruir para la analgesia controlada por el paciente Enseñanza: medicamentos prescritos Mantenimiento de dispositivos de acceso venoso

* La legislación permite, en varios estados americanos, que las enfermeras especialistas prescriban algunos medicamentos concretos.

Tanto si el paciente se autoadministra la medicación como si es la enfermera la que lo hace, se deben cumplir los siguientes objetivos y resultados esperados: 1) el paciente y la familia entienden el tratamiento farmacológico; 2) el paciente y la familia aceptan y asumen el tratamiento prescrito; 3) el paciente obtiene los resultados del efecto terapéutico sin efectos adversos previsibles, que se pueden controlar; 4) si aparece alguna complicación, ésta es detectada precozmente por la enfermera; 5) el paciente se administra los medicamentos de forma segura antes del alta.

EJECUCIÓN

La revisión frecuente de las técnicas y los procedimientos, la actualización de las normas de seguridad para la administración de los medicamentos y la recopilación en un manual permiten que la enfermera actúe con seguridad y proteja al paciente de posibles riesgos de error.

La enfermera debe informar al paciente sobre el medicamento que se le va a administrar, su efecto y las posibles reacciones adversas, evitando siempre alarma al paciente innecesariamente.

La taxonomía de las intervenciones enfermeras, del Centro para la clasificación del lenguaje enfermero de la Universidad de Iowa, incluye 27 intervenciones codificadas y clasificadas global-

mente como *Manejo de fármacos*, dentro del dominio de intervenciones denominado Fisiológico complejo, que contiene todos los cuidados enfermeros para mantener la regulación homeostática (Cuadro 3-3).

La letra mayúscula que aparece a continuación de algunas intervenciones significa que esa intervención también forma parte de las incluidas en la clase codificada con esa letra.

EVALUACIÓN

La enfermera controla la respuesta del paciente a la medicación. Esto exige que conozca los efectos terapéuticos y secundarios de cada medicamento. Un cambio fisiológico en el paciente puede estar relacionado con la patología o con el efecto de los medicamentos.

Para evaluar si las intervenciones enfermeras son eficaces en la consecución de los objetivos planteados, la enfermera utiliza criterios de evaluación mediante la observación directa del paciente, escalas de puntuación o listas de comprobación. El tipo más frecuente de medida es la comprobación de las variables fisiológicas (p. ej., la comprobación del pulso de un paciente al que se le administra digital), o la evaluación de los conocimientos o las habilidades del paciente para seguir su tratamiento.

Problemas derivados de la terapia farmacológica

PROBLEMAS DE COLABORACIÓN

Reacciones farmacológicas adversas

En dosis no terapéuticas, los fármacos pueden producir efectos no deseados, denominados efectos adversos (véase en Cap. 2: «Toxicidad de los fármacos»). Pueden producirse habitualmente o ser muy infrecuentes, dependiendo del fármaco. En un mismo paciente, se pueden producir uno o varios efectos adversos a la vez. La reacción farmacológica adversa puede tener consecuencias graves, desde empeorar la situación del paciente a retrasar su recuperación o producir su muerte; además, frecuentemente, como consecuencia de ellas, se incrementan los costes sanitarios.

Alrededor del 30 % de los pacientes hospitalizados sufre una reacción farmacológica adversa. La posibilidad de sufrirla es 10 veces superior en los pacientes con una afección médica que en los pacientes quirúrgicos. Cerca del 70 % de las reacciones farmacológicas adversas son leves, mientras que el 30 % restante está asociado a graves lesiones e incluso a la muerte.

Las reacciones farmacológicas adversas parecen ser más comunes en los ancianos, y el riesgo aumenta a medida que avanza la edad. Entre los factores que aumentan la probabilidad de sufrirlas se encuentran: pertenecer al sexo femenino, recibir simultáneamente más de un medicamento, presentar antecedentes de reacción a medica-

mentos, y sufrir insuficiencia renal o hepática. Así, se han definido algunos criterios para identificar el perfil de la persona con mayor riesgo de sufrir reacciones adversas: se trataría de una persona mayor de 75 años, de estatura baja, que recibe numerosos medicamentos al mismo tiempo, presenta síntomas nuevos o una modificación radical de su afección después de cambiar de tratamiento, que estaría recibiendo dosis con un escaso margen de seguridad y que presenta alteraciones de la función renal. Los niños también constituyen un grupo de riesgo especial, dadas sus características fisiológicas.

La enfermera necesita saber qué fármacos pueden resultar peligrosos, qué tipo de reacción puede esperar y cómo reconocer una reacción farmacológica adversa lo antes posible.

Las reacciones no deseadas se pueden clasificar en dos grandes grupos:

—**Previsibles o esperadas:** son ejemplos de este tipo la somnolencia debida al fenobarbital o la hipotensión ortostática causada por la guanetidina. La frecuencia de este tipo de problemas es alta, pero sus consecuencias no suelen ser graves, excepto en las personas muy ancianas o muy debilitadas.

En este caso, la clave para los cuidados enfermeros es la previsión. Si se conocen las propiedades del fármaco, se puede estar alerta respecto al tipo de respuesta según la dosis, la edad y las ca-

racterísticas del paciente, y se podrá advertir a éste o a su familia sobre sus posibles riesgos. Se le debe aconsejar, por ejemplo, que evite la conducción si está tomando un antihistamínico, que puede producir somnolencia, o, en otros casos, que adopte las medidas necesarias para prevenir lipotimias y caídas.

—El otro tipo de reacciones adversas son las **respuestas imprevisibles** o difíciles de controlar, del tipo de la anafilaxia, que es la reacción de hipersensibilidad más grave. Pueden aparecer después de administrar un fármaco por cualquier vía. La prevención sólo es posible en algunos casos; cuando no es así, es importante tratar la reacción con rapidez. Ante algún dato significativo (hipotensión brusca, rubor intenso, erupción, prurito, síntomas respiratorios, como sibilancias o angiedema), la actuación inmediata consiste en comunicarlo al médico y administrar, dependiendo de la gravedad, el tratamiento prescrito: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y líquidos intravenosos. Si esta reacción ocurriera fuera del hospital, se debe avisar al servicio de urgencias rápidamente.

Elementos de una reacción adversa

En cada reacción farmacológica adversa se deben analizar tres elementos: *el fármaco* que la ha producido, la *zona del organismo* que se ha visto afectada y la *alteración patológica* que ha provocado. En cuanto al fármaco, existen tantos en el mercado que resulta prácticamente imposible conocer todos a la perfección. Algunos de ellos, sin embargo, se caracterizan por sus reacciones farmacológicas adversas, como, por ejemplo, los citostáticos, cuyas reacciones no deseadas afectan a la piel y los tejidos adyacentes, así como al aparato digestivo y al sistemas inmunitario.

Prácticamente cualquier fármaco puede provocar efectos adversos, aunque es un número reducido de ellos el que produce la mayor parte de las reacciones farmacológicas notificadas. Son los siguientes:

Anticoagulantes: heparina, warfarina.

Antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas.

Broncodilatadores: teofilina, simpaticomiméticos.

Fármacos para el sistema cardiovascular: digoxina, quinidina, diuréticos, hipotensores.

Fármacos para el sistema nervioso central: analgésicos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, neurolépticos.

Sustancias utilizadas para establecer el diagnóstico: contrastes radiológicos.

Hormonas: estrógenos, corticosteroides, insulina.

Antiinflamatorios no esteroideos: ácido acetilsalicílico, pirazolonas y AINE.

La zona afectada puede ser cualquier órgano o tejido; sin embargo, la mayor parte de las reacciones adversas se producen en órganos y tejidos relacionados con la absorción, el metabolismo, el almacenamiento y la eliminación del fármaco.

La alteración fisiopatológica puede ser permanente, como por ejemplo la lesión renal o hepática; otras veces, sin embargo, las alteraciones son temporales, como la inflamación o el edema en una reacción de hipersensibilidad. En ocasiones puede ser difícil determinar si los signos y síntomas detectados tienen que ver con el tratamiento farmacológico o se deben a una afección concreta. A pesar de ello, hay signos de alerta que deberían hacer sospechar una reacción adversa, como, por ejemplo, los datos de laboratorio o datos clínicos que no son característicos de la enfermedad del paciente, o la aparición de alteraciones en una zona no implicada en la enfermedad que sufre el paciente.

Interacciones farmacológicas

La interacción farmacológica puede definirse como una alteración o una modificación de la acción o el efecto del medicamento debida a la influencia de otro fármaco, alimento o producto de herbolarío (plantas medicinales). Los resultados de la interacción pueden constituir un problema de salud añadido o, por el contrario, pueden ser beneficiosos, como cuando se busca intencionadamente la asociación de fármacos para mejorar su efecto. No obstante, para administrar fármacos de forma segura, la enfermera tiene que considerar las posibles interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimentos y fármaco-plantas medicinales.

Los efectos que producen las *interacciones entre fármacos* y los mecanismos de interacción de

los mismos están ampliamente descritos en el Capítulo 68.

En lo que respecta a este tipo de interacción, la enfermera no debe olvidar valorar con el paciente el posible consumo de fármacos sin prescripción médica. El hecho de que algunos medicamentos se puedan adquirir libremente puede dar lugar a la creencia de que son inocuos. Si bien el uso de este tipo de medicamentos puede tener efectos beneficiosos, también conlleva algunos riesgos para la salud, como puede ser el retraso en el diagnóstico de la enfermedad (por enmascaramiento de los síntomas), el agravamiento de la enfermedad o la interacción no deseada con otros fármacos prescritos, que altere el efecto terapéutico de estos últimos. Entre los medicamentos de libre dispensación de uso más frecuente se encuentran el ácido acetilsalicílico, el paracetamol y el ibuprofeno, con fines analgésicos. Este último, por ejemplo, debe evitarse en las personas que están en tratamiento con digoxina, ya que puede incrementar los niveles en sangre y favorecer la toxicidad digitalítica. El uso continuado y a largo plazo de ibuprofeno puede disminuir el efecto de algunos fármacos antihipertensivos. Las personas con asma tienen que conocer que el ácido acetilsalicílico (Aspirina®) puede desencadenar un episodio agudo de asma. Asimismo, el uso de este fármaco en niños con síntomas de resfriado o con varicela se ha asociado con el síndrome de Reye.

Otros fármacos frecuentemente utilizados sin prescripción médica son los remedios para el resfriado común y para el alivio de la tos. La mayor parte de éstos son agentes simpaticomiméticos y contienen entre sus ingredientes pseudoepinefrina, que tiene efecto analgésico y antihistamínico. Las personas con cardiopatías, hipertensión o enfermedad tiroidea no deben utilizar estos preparados sin una consulta médica previa.

Interacciones fármacos-alimentos

Las interacciones entre los fármacos y los alimentos pueden agruparse en tres grupos:

- La influencia de los alimentos sobre la acción de los fármacos.
- La influencia de los fármacos sobre el aprovechamiento de los nutrientes.

- La influencia del estado nutricional sobre la disposición de los fármacos.

Las interacciones alimentos-fármacos pueden producirse durante la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación del medicamento, alterando su acción, aunque la alteración farmacocinética más frecuente es la que se produce en el momento de la absorción del fármaco. Las interacciones farmacodinámicas pueden potenciar la acción del fármaco o provocar un antagonismo del efecto del mismo. Un ejemplo aplicable directamente a la práctica es la importancia que tiene la dieta en un enfermo que está recibiendo un tratamiento anticoagulante. La composición de los alimentos que ingiere diariamente influirá en sus niveles de anticoagulación y en la regulación de la misma, teniendo especial importancia los alimentos ricos en vitamina K (verduras de hoja verde).

Las interacciones fármaco-nutriente también tienen consecuencias sobre la nutrición. No es infrecuente que ciertos medicamentos alteren el apetito o la percepción gustativa y olfativa, causen irritación gástrica o modifiquen la eliminación intestinal, retrasándola o produciendo diarrea. También algunos medicamentos alteran el metabolismo de los nutrientes, sobre todo, como se ha comprobado, de las vitaminas D, B₆ y B₁₂, y del ácido fólico. Algunos fármacos pueden modificar la eliminación de determinados nutrientes, como, por ejemplo, los diuréticos saluréticos que, además de arrastrar sodio, eliminan potasio, magnesio, calcio y tiamina.

El estado de nutrición del paciente también puede influir sobre la acción de determinados fármacos. Se puede alterar la acción de algunos medicamentos que se unen a las proteínas plasmáticas si el enfermo tiene unos bajos niveles de proteínas en la sangre; la obesidad hace que algunos fármacos se acumulen en la composición grasa del organismo, formándose depósitos que se liberan progresivamente, lo que prolonga la acción del fármaco.

En general, los medicamentos administrados con una cantidad variable de líquidos se absorben más rápidamente que los que se administran con alimentos.

La disminución de la cantidad de fármaco que se absorbe (lo que produce una pérdida de biodis-

ponibilidad) puede estar causada por la formación de precipitados complejos insolubles como consecuencia del cambio del pH gastrointestinal. Un ejemplo de ello se encuentra en la administración de tetraciclinas junto con alimentos lácteos. En este caso, no es necesario modificar la dieta, pero sí tomar las tetraciclinas lo más distantes posible de la ingesta de esos alimentos. Frecuentemente, las personas creen que el medicamento será menos nocivo si se acompaña de alimentos (por ejemplo, un vaso de leche), cuando lo recomendable sería todo lo contrario. Las ampicilinas, en general, son fármacos acidolábiles, por lo que se deben tomar sin la presencia de alimentos en el estómago, que incrementan el pH.

El consumo de antiácidos ricos en calcio, aluminio o magnesio, de uso tan frecuente con o sin prescripción, puede inactivar completamente la acción de determinados antibióticos. Los antiácidos pueden tener también un efecto negativo para la absorción de los medicamentos de acción tiroidea. Por último, algunos fármacos, como el itraconazol, actúan mejor en presencia de alimentos grasos, ya que son liposolubles. En este caso, estaría recomendado administrarlos con alimentos de elevada composición grasa.

La interacción de los alimentos y los fármacos también tiene influencia sobre el vaciado gástrico, la motilidad y la secreción gastrointestinal.

La velocidad del vaciado gástrico está controlada por varios factores:

- La cantidad de alimentos ingeridos, que influye de forma inversa sobre la velocidad de vaciado: cuanto mayor sea la cantidad, menor será la velocidad.
- La consistencia y la viscosidad de los alimentos.
- La temperatura: los alimentos fríos se vacían más rápidamente.
- La osmolaridad: las concentraciones altas de azúcares o sal retrasan el vaciado.
- La composición de la dieta: las proteínas y los hidratos de carbono simples se vacían más rápidamente que los complejos, y éstos más que las grasas.

Como resultado del retraso del vaciado gástrico, también se retrasa la absorción de los fárma-

cos en el intestino. Las sulfamidas, el ácido acetilsalicílico o los barbitúricos, cuyas moléculas son acidolábiles, se ionizan, dificultando el proceso de absorción.

Algunos fármacos se benefician del retraso en la evacuación, al permitir la llegada gradual del fármaco al lugar donde debe absorberse, evitando así la saturación del transportador. Éste es el caso de la riboflavina, cuya disponibilidad mejora cuando se acompaña de alimentos.

Cuando se aumenta la motilidad del tracto gastrointestinal, por ejemplo, por comidas copiosas o con gran cantidad de sal, también se puede ver afectada la absorción de determinados medicamentos, produciéndose una absorción incompleta de los mismos.

Los alimentos también pueden interferir sobre la acción terapéutica de los medicamentos, potenciando o disminuyendo su efecto. Por ejemplo, los alimentos ricos en vitamina K antagonizan el efecto de los anticoagulantes; la vitamina D aumenta el riesgo de intoxicación digitálica, y la vitamina C puede incrementar el riesgo de tromboembolia en las mujeres que toman ciertos anticonceptivos. Un ejemplo clásico de la interacción entre fármacos y alimentos son las crisis hipertensivas que puede producir el consumo de alimentos y bebidas sometidos a procesos de fermentación (queso, vino, cerveza, yogur), que contienen aminas biógenas (tiramina e histamina, principalmente), junto a la administración de fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). La evidencia de esta interacción desembocó en un aumento de la investigación en este campo después de los años 1960.

Estudios recientes han demostrado el incremento de las concentraciones plasmáticas de numerosos fármacos cuando se administran junto con zumo de pomelo. Esto tiene ventajas e inconvenientes. La principal ventaja es que mejora la biodisponibilidad, y el principal inconveniente consiste en el cambio en los efectos que dependen de la concentración del fármaco, produciendo un mayor o menor efecto, o mayor o menor toxicidad. Aunque en España no es muy frecuente el consumo de zumo de pomelo, deberá tenerse en cuenta cuando se trate de pacientes susceptibles que reciben algún medicamento con una toxicidad alta.

Interacciones fármacos-plantas medicinales

Los diversos productos que se pueden adquirir en las herboristerías, conocidos como plantas medicinales, están siendo utilizados por muchas personas como una alternativa para tratar sus problemas de salud. La creencia popular de que, por tratarse de sustancias naturales carecen de efectos adversos, puede estar relacionada con el incremento que se ha experimentado en su consumo durante los últimos años. El campo de las hierbas medicinales representa actualmente el 25 % del consumo de productos sin receta médica en Europa.

Son numerosas las hierbas a las que el saber popular otorga propiedades terapéuticas; sin embargo, los datos disponibles, obtenidos a través de revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos, muestran resultados muy limitados en cuanto a la eficacia de las mismas. Además, algunas de esas plantas pueden interactuar con los fármacos, disminuyendo su efecto terapéutico o provocando su toxicidad. El consumo de *ginseng* junto a la administración de warfarina produce una disminución del INR (Ratio Internacional Normalizado para Tromboplastina). Este mismo índice puede aumentar cuando se consume papaya (*Carica papaya*) junto a anticoagulantes orales. Las concentraciones plasmáticas de corticosteroides pueden aumentar por el consumo de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), potenciando su acción y sus posibles efectos adversos.

La Agencia Europea del Medicamento ha hecho pública la recomendación de que los pacientes en tratamiento con antirretrovirales eviten el consumo de hipérico (*Hypericum perforatum*), ya que produce una disminución del efecto terapéutico de éstos y favorece la aparición de resistencias. En el mismo documento, este organismo también recomienda que eviten el consumo de esta hierba las personas tratadas con digoxina, ciclosporina, anti-conceptivos orales, teofilina y warfarina.

Intervenciones enfermeras para la prevención, la vigilancia y el control de los efectos adversos y las interacciones de fármacos

Obtener una historia farmacológica completa. Se preguntará al paciente, a la familia o a ambos

sobre los fármacos que se están tomando, tanto los prescritos como los de libre dispensación. Se indagará sobre el consumo de plantas medicinales y el efecto buscado por el paciente. Se revisarán también los remedios caseros que emplea, por si estuvieran contraindicados. Se anotará, en lugar visible y en todos los documentos de la historia del paciente, o según el protocolo del hospital o institución, si el paciente es alérgico o ha presentado alguna vez reacciones de hipersensibilidad a algún medicamento. Dada la gravedad de este tipo de reacciones, en el hospital se pueden emplear etiquetas o carteles de un color llamativo, colocándolas sobre la cama del paciente de tal forma que la información llegue a cualquier profesional: médicos, enfermeras y otros. Esta información la obtiene habitualmente la enfermera (Véase el Cap. 3 y el Cuadro 3-2), y a ella le corresponde adoptar las medidas de seguridad.

Revisar periódicamente la prescripción médica. En caso de tratamiento prolongado, se establecerán revisiones periódicas de la prescripción, realizadas preferentemente entre dos enfermeras.

Sugerir al médico que se eliminan del tratamiento los medicamentos duplicados o un exceso de ellos. Cuanto más reducido sea el número de medicamentos, menos posibilidades habrá de que se produzcan efectos adversos. La actitud conservadora en este sentido es especialmente importante en los pacientes ancianos, que pueden presentar pluripatología, y que frecuentemente están tratados por varios especialistas a la vez. Organismos competentes, como la *Food and Drugs Administration* (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), hacen esta recomendación, entre otras, para evitar respuestas no deseadas o interacciones, así como errores y dificultades para cumplir el tratamiento farmacológico.

Revisar las indicaciones y el objetivo de cada medicamento, identificar las reacciones adversas previsibles y las posibles interacciones. Si esto no es posible, se puede consultar con el servicio de farmacia o con el médico que ha realizado la prescripción. También puede ser de ayuda disponer de un Vademécum actualizado.

Obtener información sobre la conducta del paciente en relación con la toma de medicamentos. Se preguntará sobre las pautas que sigue el pacien-

te a la hora de tomar la medicación: horario, bebida, con o sin comida, etc.

Prever las reacciones adversas, especialmente al comienzo del tratamiento, cuando se suspenda o cuando se modifique la dosis, puesto que es en estos momentos cuando el riesgo de producir efectos adversos es mayor.

Pedir al médico que solicite concentraciones plasmáticas del fármaco cuando así esté indicado.

Valorar la función renal y la función hepática periódicamente, en especial en aquellos pacientes de mayor riesgo, bien por la peligrosidad del propio medicamento o por la dosis utilizada, bien por su edad o por las características personales.

Cuando aparezcan síntomas nuevos o no previstos, sospechar que se puede tratar de una respuesta a la medicación que está recibiendo el paciente. Se debe revisar cuanto antes el tratamiento e informar al médico de todos los datos que puedan orientarle. Cuando esté indicado, según las características del paciente, se le puede enseñar a identificar los primeros signos de reacciones adversas y pedirle que notifique su aparición. En caso de tratamiento ambulatorio, es especialmente importante proporcionar esta información al paciente, siempre que sea concreta y no le alarme.

Aconsejar al paciente que no tome medicamentos sin consultar con su médico o enfermera.

DIAGNÓSTICOS ENFERMEROS: INCUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO Y MANEJO INEFICAZ DEL RÉGIMEN TERAPÉUTICO

El incumplimiento del tratamiento es un concepto diagnóstico incluido en la clase de diagnósticos relativos a la congruencia de las acciones con los valores y creencias. Describe una situación en la que la conducta del paciente o del cuidador no coincide con el plan terapéutico o de promoción de la salud acordado entre éste, la familia o la comunidad y un profesional del cuidado de la salud (NANDA, 1973). El paciente puede informar directamente a la enfermera de su decisión de no someterse al tratamiento, pero también puede ser una persona allegada la que lo haga. En otras oca-

siones, esta situación es detectada por la propia enfermera a través de pruebas objetivas, la aparición de complicaciones o la exacerbación de los síntomas.

El Manejo del régimen terapéutico es un concepto diagnóstico enfermero incluido en la clase de diagnósticos relativos a la promoción de la salud (NANDA, 2000). Puede describirse como eficaz o ineficaz, según el efecto pretendido o deseado; y como individual, familiar o comunitario, dependiendo de la unidad de cuidados.

El manejo ineficaz del régimen terapéutico describe una situación en la que la persona no es capaz de integrar su tratamiento en las actividades de la vida diaria por diferentes causas, como conocimientos deficientes, falta de memoria, falta de habilidades para autoadministrar el tratamiento, etc.

Cuando la persona recibe ayuda de otro miembro de la familia o de su entorno, este diagnóstico también es posible, y la enfermera debe identificarlo igualmente.

Especialmente en el ámbito de la práctica de la atención primaria, la enfermera debe abordar de forma independiente estos problemas con relativa frecuencia.

En ese caso, la actitud de la enfermera consistirá en valorar cuidadosamente con el paciente y con la familia, si procede, las razones aducidas para rechazar el tratamiento o las dificultades que le plantea su cumplimiento; a veces son ideas erróneas con respecto a la enfermedad o el propio tratamiento farmacológico, una sensación subjetiva de que le perjudica, o sentimientos negativos de la persona, por experiencias anteriores hacia el equipo que le atiende. También puede ocurrir que la persona carezca de soporte social, tenga conflictos familiares, desconfíe de algún miembro del equipo de salud, que el tratamiento sea demasiado complejo o que el paciente tenga dificultades económicas. Una vez examinados estos factores, se podrá actuar en consecuencia, explicando o aclarando las razones del tratamiento prescrito y las consecuencias en caso de incumplimiento, las posibles alternativas, y la forma de paliar o controlar, si es posible, los efectos secundarios. Cuando el paciente, conociendo las consecuencias, decide no cumplir el tratamiento, se debe considerar

que está ejerciendo su derecho a decidir libremente sobre sus cuidados de salud. No obstante, hay una zona poco clara entre el rechazo al tratamiento y la toma de una decisión informada, que a veces constituye un problema ético. Es el caso del paciente que, por ejemplo, rechaza el tratamiento de quimioterapia porque está cansado de sufrir y está dispuesto a morir. En cualquier caso, la enfermera puede ayudar a aclarar las razones de su conducta y puede consultar al comité de ética para contribuir a resolver el conflicto.

Si la situación está motivada por un problema de relación entre la persona que brinda el cuidado y la que lo recibe, la actitud más adecuada será transferir el cuidado a otro profesional con el que no exista conflicto. Cuando la dificultad procede de conflictos familiares o falta de soporte social, la enfermera actúa como mediadora entre la familia y el enfermo, y propone soluciones alternativas.

Los pacientes con una enfermedad crónica constituyen un grupo específico de riesgo en lo que respecta al abandono del tratamiento, debido fundamentalmente a la desmotivación y el cansancio. Los ancianos también tienen un riesgo específico de incumplimiento del tratamiento y manejo ineficaz, dado que es frecuente que estén tratados con varios medicamentos a la vez, lo que complica su cumplimiento y dificulta la compatibilidad con las actividades de la vida diaria, pudiendo afectar de forma angustiosa a su bienestar.

En todos los grupos de edad, las causas más frecuentes de los diagnósticos mencionados son:

La dificultad para comprender el tratamiento, por desconocimiento del idioma, analfabetismo, estrés, sordera, ceguera o déficit de memoria. En cualquiera de estos casos, la valoración cuidadosa del paciente será el primer paso para evitar errores en la medicación. El médico prescribe el tratamiento, pero la enfermera es la responsable de proporcionar la información complementaria adaptada a cada paciente en particular. La información escrita debe ir acompañada de explicaciones simples, en un lenguaje comprensible para la persona. Los problemas de memoria deben ser resueltos con métodos de ayuda creativos e individualizados, según el caso. Tener a

mano los medicamentos en un lugar visible, utilizar un tablero con calendario para marcar las dosis administradas, hacer gráficos claros donde se especifique, por ejemplo, la acción del medicamento junto con su color y el tamaño, la hora o el momento de tomarlo, son algunas ayudas para la memoria.

Los envases especiales «organizadores de pastillas» (cajas para los siete días de la semana con varios compartimentos para cada día), son la ayuda más eficaz para las personas que confunden los medicamentos o tienen fallos de memoria, especialmente cuando viven solas o tienen varios tratamientos a la vez. Si no dispone de estos envases, la enfermera comunitaria puede preparar la medicación del paciente en su domicilio en pequeñas bolsitas transparentes de monodosis con sus correspondientes letreros o dibujos.

Existen métodos eficaces para los pacientes con ceguera (desde frascos especiales a jeringas autocargables con la dosis programada), que contribuyen a que la persona pueda conservar su autonomía en el seguimiento del tratamiento.

Creencias erróneas acerca de los efectos nocivos de la medicación. Están muy extendida entre la población la idea de que los medicamentos son sustancias peligrosas que pueden conllevar riesgos de adicción o envenenamiento. Esto hace que algunas personas abandonen el tratamiento antes de tiempo, cuando han disminuido los síntomas de la enfermedad. Hay enfermos que manifiestan que prefieren aguantar el dolor en lugar de tomar el analgésico prescrito. La enfermera tiene que explorar estas creencias y hacer hincapié en la necesidad de completar los tratamientos, indicando, si es preciso, las complicaciones de la situación de salud que podrían derivar del incumplimiento. Por ejemplo, una infección respiratoria causada por la acumulación de secreciones, debida a que el paciente respira superficialmente y no tose porque tiene dolor.

Las dificultades específicas para ajustar el horario de la medicación se producen especialmente en dos casos: cuando coincide con el descanso nocturno o cuando interfiere con otras actividades de la vida diaria. En este caso, la enfermera no puede contribuir de otro modo que negociando con el médico la simplificación má-

xima del tratamiento, utilizando, por ejemplo, medicamentos de efecto retardado para espaciar las dosis, si es posible.

La incapacidad motriz para abrir frascos, manejar comprimidos de pequeño tamaño, autoadministrarse supositorios o inyectables es otra causa de dificultad a la hora de cumplir el tratamiento prescrito. Algunos laboratorios farmacéuticos, sensibles al problema, han comenzado a fabricar envases especiales para personas con incapacidad manual. Posiblemente, la enfermera deba enseñar al paciente o buscar ayudas complementarias, como alguna persona del entorno de éste que sea capaz de colaborar, o pedir al médico que revise la posibilidad de cambiar la prescripción.

La dificultad para la deglución es una respuesta individual que no tiene por qué asociarse

a alguna alteración. Ciertas personas tienen dificultad para deglutir comprimidos, especialmente los de gran tamaño y los que tienen una superficie áspera. Otra situación sería cuando la persona presenta riesgo de aspiración, en especial con la ingestión de líquidos. En este caso, deberán extremarse las precauciones.

Las dificultades económicas, que constituyen una de las causas más frecuentes de incumplimiento en otros países, no destacan como factor prioritario en España, dadas las características de las prestaciones sociosanitarias.

Por último, **la falta de participación familiar o social**, cuando se precisa para poder cumplir el tratamiento, debe tratarse de forma individual. Posiblemente se pueda recurrir a los servicios sociales para resolverla.

CAPÍTULO 5

Manejo y control de los fármacos

PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS

Se trata de un tema excesivamente amplio como para tratarlo con detalle en este capítulo, por lo que sólo se hará referencia a los aspectos más relevantes para la práctica.

En el hospital se pueden encontrar tres sistemas de suministro de medicamentos: suministro de almacén, suministro individual y sistema de unidosis. En el suministro de almacén, los medicamentos se guardan en la unidad de hospitalización en cantidades relativamente grandes, de las que se toman las dosis individuales para su administración. En el sistema de suministro individual, los medicamentos se sirven de forma separada, en dosis y cantidades específicas para cada paciente y para un período concreto. El sistema de unidosis se utiliza cada vez más en el medio hospitalario. El personal de farmacia empaqueta y rotula la dosis prescrita por el médico para un paciente determinado y a una hora específica, y lo distribuye posteriormente a las unidades de hospitalización para su administración. El sistema unidosis se está imponiendo debido a que se reducen los errores y se evita el almacenamiento descentralizado de los medicamentos, disminuyen las manipulaciones, y se acortan los tiempos enfermeros para la preparación y administración de medicamentos. En caso de que no exista este sistema, conviene recordar la importancia de que

cada enfermera prepare la medicación que ella misma va a administrar, y que se corresponda con los pacientes de los que es responsable, y a los que, por tanto, conoce.

Para manipular fármacos, en general, es imprescindible el lavado de manos previo, con lo que se disminuye el riesgo de contaminación y de infecciones cruzadas. El secado perfecto de las manos es igualmente muy importante, para evitar que con la humedad se deterioren los recipientes, se escurran, se borren etiquetas, etc. En la medida de lo posible siempre se debe evitar tocar el fármaco con las manos.

La enfermera debe estar familiarizada con todo tipo de preparados para vía oral; asimismo, ha de tener en cuenta, para su preparación, que no todos pueden ser modificados en su presentación. Por ejemplo, no se debe abrir una cápsula con cubierta entérica para administrar los polvos que contiene, ni triturar una gragea. No es aconsejable extraer el fármaco del envase original hasta el mismo momento en que vaya a ser administrado.

Para la preparación de dosis de jarabes, siempre se deben emplear recipientes calibrados. En caso de usar cucharas, se tiene que haber realizado previamente el cálculo de su equivalencia en mililitros.

Los fármacos que precisan ser reconstituidos para su uso, como algunos colirios, deben etique-

tarse con la fecha de reconstitución, ya que, a partir de ella, tienen una fecha de caducidad.

Preparar con antelación los medicamentos para su uso por vía parenteral y etiquetar las jeringas correspondientes sólo está justificado cuando se trate de medicamentos de urgencia, siendo necesario anotar la fecha y la hora en que se han preparado, ya que pasado cierto tiempo el fármaco habrá perdido estabilidad y, por consiguiente, su acción puede modificarse.

Cuando se añaden fármacos a líquidos intravenosos, se tendrá en cuenta que no se pueden añadir más de dos medicamentos en el mismo suero. En la etiqueta se consignará el nombre del fármaco, la dosis y la hora, así como el ritmo de perfusión. Si no se está seguro de la compatibilidad de dos fármacos, no se deben combinar. Cuando sea necesario mezclar fármacos, siempre se consultará previamente una tabla de incompatibilidades.

Para mezclar dos medicamentos de viales multidosis se tendrá especial cuidado de no contaminar el contenido de un vial con el del otro fármaco. Esto es especialmente importante cuando se trata de mezclas de insulinas, en cuyo caso siempre se debe cargar primero en la jeringa la dosis de insulina regular y luego la retardada.

Cuando se trata de la preparación de medicamentos quimioterápicos, se extremarán las normas de seguridad. Debe realizarse en una cabina de máxima protección, sin temperaturas extremas y dedicada exclusivamente a este fin. Hay que evitar el contacto de la piel con la medicación, lo que hace necesario el uso de guantes, bata, mascarilla y gafas durante todo el procedimiento. Se aconseja cubrir la superficie donde se prepara el medicamento con un paño plastificado y absorbente. Todo el material utilizado se debe considerar biopeligroso, y hay que desecharlo siguiendo las normas del hospital.

Si se produce accidentalmente el contacto con la piel, se procederá al lavado inmediato con abundante agua y jabón. Si el contacto se produce con los ojos, se deben lavar igualmente con abundante agua o solución isotónica, durante al menos cinco minutos.

Por último, conviene recordar que algunos medicamentos están sometidos a normas legales en cuanto a almacenamiento, preparación y uso para

su administración. Es el caso, por ejemplo, de los estupefacientes, que están sujetos a normas de riguroso cumplimiento en cuanto a custodia, comprobación por dos enfermeras y registro específico.

CÁLCULO DE DOSIS Y VOLUMEN

En la actualidad, los medicamentos casi siempre llegan a la enfermera listos para su administración en la dosis exacta. Son ya excepcionales los casos en los que hay que realizar el cálculo de la dosis o utilizar métodos de conversión de volumen o peso; no obstante, es un aspecto de la administración de medicamentos que la enfermera debe estar segura de saber realizar. Cuando se calcula una dosis de medicamento, el error más frecuente es un punto decimal mal colocado, lo que significa que el paciente puede recibir 10 veces más medicamento o sólo la décima parte del mismo. Si es necesario realizar un cálculo de dosis, éste siempre se debe revisar con otra enfermera, consultando al farmacólogo en caso de duda. A continuación, se analizarán algunos ejemplos de cálculos frecuentes en la práctica clínica.

Cálculo de la dosis para la administración de tabletas y líquidos

El método más sencillo para calcular la dosis de medicación oral consiste en utilizar la siguiente fórmula:

$$\frac{P}{D} \times V = C$$

P = dosis prescrita.

D = dosis disponible.

V = vehículo (forma en la que se presenta el fármaco: tabletas, cápsulas, líquido).

C = cantidad para administrar.

Suponiendo que el médico ha prescrito la administración de 750 mg de paracetamol por vía oral y que se dispone de tabletas de 500 mg:

$$\frac{750 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 1 \text{ tab} = 1.5$$

Se tendría que administrar una tableta y media para conseguir la dosis prescrita.

Si el paciente tiene que tomar 100 mg 4 veces al día de una suspensión de amoxicilina que contiene 250 mg/5 cc ¿cuántos mililitros tiene que tomar cada vez? (Recuerde que 1 mL = 1ce)

$$\frac{100 \text{ mg}}{250 \text{ mg}} \times 5 \text{ cc} = 2 \text{ cc}$$

Una cucharada equivale, aproximadamente, a 5 ce. Si un paciente le informa de que está tomando 2 cucharadas de la suspensión anterior cada 6 horas, ¿cuántos gramos de amoxicilina está tomando diariamente?

$$Si 5cc = 250 \text{ mg} \times 2 = 500 \text{ mg}$$

Si lo toma cada 6 horas, significa que lo toma cuatro veces al día: $24 : 6 = 4$

$$500 \text{ mg} \times 4 = 2000 \text{ mg}, \text{ lo que equivale a } 2\text{g}$$

Un paciente tiene que recibir una dosis intramuscular (IM) de 35 mg de meperidino. Si se dispone de un vial que contiene 50 mg por mililitro (ce) ¿Cuántos mililitros deberá inyectar?

$$\frac{35 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1 \text{ cc} = 0.7 \text{ cc}$$

Cálculo de cantidades de una sustancia a partir de una concentración conocida

Administrar 30 mg de un medicamento X que se presenta preparado al 10 % en ampollas de 1 ce.

Si en 100 ce hay 10 g, en 1 ce habrá 0.1 g = 100 mg.

Aplicando la fórmula:

$$\frac{30 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1 \text{ cc} = 0.3 \text{ cc}$$

Luego para administrar 30 mg, tendrá que cargar en la jeringa 0.3 cc.

Para manejar cantidades inferiores a 1 cc siempre se debe utilizar una jeringa de 1 cc calibrada con décimas de mililitro, o utilizar una más grande y diluir más el medicamento. Por ejemplo, para cumplir con la prescripción anterior, podría cargar 1cc que contiene los 100 mg en una jeringa de 10 cc y llenar con suero fisiológico hasta com-

pletar los 10 cc de disolución. De esta forma, tendría:

$$100 \text{ mg} = 10 \text{ cc}; \text{ por lo que } 30 \text{ mg} = 3 \text{ cc}$$

Dilución de soluciones

Se realizan fundamentalmente en unidades pediátricas. La fórmula para realizar las diluciones es simple:

$$\frac{\text{Solución deseada}}{\text{Solución disponible}} \times \text{Volumen final deseado} =$$

= Cantidad de la solución disponible necesaria para conseguir la solución final.

Suponiendo que se desea preparar 70 cc de albúmina al 5 % cuando la solución comercial disponible es al 20 %, se tendría que:

$$\text{Solución deseada} = 5 \%$$

$$\text{Solución disponible} = 20 \%$$

$$\text{Volumen final deseado} = 70 \text{ mL}$$

$$5 : 20 \times 70 = 0.25 \times 70 = 1.75 \text{ cc de albúmina al } 20 \%$$

Para obtener la cantidad y la concentración deseadas se extraen 1.75 cc del frasco de albúmina al 20 % y se añade el disolvente prescrito (suero glucosado, solución Ringer, etc.) hasta completar el volumen total deseado.

Ritmo de goteo

Los sistemas de goteo estándar proporcionan un volumen de 1 cc por cada 20 gotas (esta cantidad puede variar según los fabricantes de equipos de goteo, por lo que hay que comprobar la equivalencia de cada uno antes de usarlo), mientras que los sistemas de microgoteo tienen una equivalencia de 1 cc por cada 60 microgotas (1 cc = 20 gotas = 60 microgotas; 1 gota = 3 microgotas).

Para hacer el cálculo del ritmo de goteo al administrar un volumen determinado en un tiempo prefijado, se divide el volumen por el número de horas, y así se obtienen los mililitros que tienen que pasar en una hora.

Volumen / Horas = cc/h: 60 = cc/min. Por ejemplo, si hay que infundir 2000 cc en 24 horas, sera:

$$2000 \text{ cc} / 24 \text{ horas} = 83.33 \text{ cc/h} ; 83.33 / 60 \text{ min} = \\ = 1.38 \text{ cc/min}$$

Si 1 cc (mL) = 20 gotas, entonces 1.38 cc/min =
= 27.6 gotas/min.

Si una gota equivale a 3 microgotas:

$$27.6 \text{ gotas} \times 3 = 82.8 \text{ microgotas/min}$$

Una fórmula sencilla para recordar es aprender que, después de efectuadas las operaciones pertinentes, 500 cc a 7 gotas/min tardan en pasar 24 horas. Para calcular el ritmo de goteo, no habrá más que multiplicar por 7 el número de sueros de 500 cc prescritos para 24 horas.

$$\text{N.º de sueros de } 500 \text{ cc} \times 7 = \text{N.º gotas/min}$$

Supongamos que hay que administrar 500 cc en 4 horas. En primer lugar, hay que establecer que serían 6 los sueros de 500 cc que podrían pasar en 24 horas a un ritmo de 4 horas cada uno. Si se multiplica $6 \times 7 = 42$ gotas/min.

En general, se aconseja la utilización de sistemas de microporeo siempre que el ritmo deseado sea inferior a 20 gotas/min, ya que por debajo de ese ritmo los sistemas de goteo resultan difíciles de ajustar manualmente.

NORMAS DE SEGURIDAD PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Antes de proceder a administrar un medicamento a un paciente, para asegurarse de que lo está haciendo correctamente la enfermera deberá realizar, al menos, «cinco comprobaciones» básicas.

En primer lugar, deberá comprobar que el **fármaco que va a administrar es el correcto**, contrastando el nombre del fármaco que tenga en la mano con el nombre que figure en la orden de medicación, y volver a contrastarlo justo antes de administrárselo al paciente. Si tiene alguna duda sobre si es el fármaco correcto, antes de administrarlo deberá consultar con el farmacéutico o con el médico que prescribió la medicación.

Como norma general, no es seguro administrar un fármaco que no esté debidamente etiquetado o del que se sospeche alguna deficiencia en su estado de conservación. La enfermera evitará administrar cualquier fármaco que haya preparado otra persona (a excepción de los que vienen preparados de la farmacia).

En segundo lugar, debe comprobar que se trata del **paciente correcto**. Es necesario contrastar el nombre que figura en la hoja de medicación con el de la tarjeta de la habitación o de la cama del paciente y, además, si tiene alguna duda o no está familiarizada con él, preguntarle su nombre. En caso de que el paciente no pueda comunicarse deberá preguntar a algún familiar o conocido, pero siempre debe comprobar que se trata de la persona a quien se ha prescrito el fármaco.

La tercera comprobación consiste en asegurarse de que se va a administrar la **dosis correcta** del fármaco prescrito. Siempre que una dosis prescrita parezca inadecuada para un paciente determinado, es conveniente comentarlo con otra enfermera que esté familiarizada con el uso de ese fármaco. Si siguen existiendo dudas, hay que consultar con el médico que hizo la prescripción. En muchos centros sanitarios existe la norma de que dos enfermeras, al menos, comprueben la dosis de medicamentos considerados de alto riesgo, como, por ejemplo, las insulinas, los antiarrítmicos, los antineoplásicos, etc. El error en la dosificación también puede cometerlo la enfermera cuando está preparando el fármaco. Si no se siente segura de que el cálculo de las dosis que ha realizado es el correcto, debe pedir ayuda a otra compañera antes de administrárselo al paciente. La habilidad y competencia en el cálculo de dosis son imprescindibles para administrar fármacos de forma segura.

En cuarto lugar, deberá comprobar que va a administrar el fármaco por la **vía correcta**. En la elección de la vía de administración se tienen en cuenta muchos factores, entre ellos las propiedades químicas, el lugar de acción y la velocidad deseada en la respuesta del fármaco. Puede ocurrir que la enfermera disponga de un fármaco en la dosis prescrita, pero preparado para ser administrado por otra vía diferente. Debe consultar con el médico, y no debe cambiar la vía de administración sin que éste haya modificado la orden.

La quinta comprobación consiste en asegurarse de que se administra el fármaco a la **hora y frecuencia correctas**. Los niveles sanguíneos terapéuticos de muchos fármacos dependen de unos horarios de administración regulares. En general, no se debe administrar nunca un fármaco más de media hora antes o después del horario estableci-

do. Si la enfermera ha valorado las necesidades del paciente, estará en condiciones de proporcionar información al médico para que elija el horario de administración más adecuado.

La realización de estas cinco comprobaciones básicas reduce el riesgo de cometer errores en la administración de medicamentos, pero si, a pesar de todo, se ha cometido un error en la administración, la enfermera deberá proceder de acuerdo con las normas de la institución en la que trabaja. Las normas de actuación, en estos casos, suelen establecer que se comuniquen, a través de un registro normalizado, todos los datos relacionados con el incidente, incluyendo una breve descripción del mismo y de las causas que lo han motivado. Ningún peligro es tan grave como las consecuencias que pueden derivar de no informar de un error en la medicación.

El procedimiento de administración de un fármaco finaliza con el registro de que se ha realizado. El registro de la medicación debe incluir el nombre del fármaco, la fecha y la hora de administración, la dosis y la vía utilizadas, y la firma de la enfermera. Para mayor seguridad, esta información conviene anotarla inmediatamente después de administrar la medicación, pero nunca antes de haberlo hecho. No se debe registrar como administrado un fármaco que se ha dejado encima de la mesilla del paciente, por ejemplo, y que la enfermera no ha visto si éste se lo ha tomado. En la hoja de observaciones, la enfermera debe anotar algún dato sobre la respuesta del paciente a la medicación, tanto del efecto deseado como de cualquier reacción adversa. También se debe registrar, si sucediera, por qué la administración de un fármaco se ha retrasado u omitido.

Si la enfermera ha informado al paciente de los fármacos que está recibiendo y de su efecto, así como de las posibles reacciones adversas, conviene anotar que lo ha hecho. También tiene que registrar lo que cree que el paciente ha aprendido, ya que el asesoramiento sanitario es una parte igualmente importante de la práctica de la enfermera. Estas actividades de asesoramiento incluyen también la enseñanza al paciente o a su familia sobre cómo preparar y administrar los fármacos prescritos por el médico, especialmente cuando la enfermera prepara al paciente para el alta hos-

pitalaria o cuando trabaja en el ámbito de la atención primaria.

El asesoramiento sanitario no debe limitarse a las prescripciones farmacológicas, ya que el paciente puede tomar varios fármacos de libre dispensación y pensar que no son importantes o que son inofensivos. Algunos ejemplos de este tipo de fármacos son el ácido acetilsalicílico (aspirina), los complejos vitamínicos, los descongestionantes nasales, etc. Lejos de ser inocuos, estos fármacos pueden causar importantes reacciones secundarias y ser peligrosos cuando se toman en combinación con otros fármacos (véase el Cap. 4). La enfermera debe advertir que los fármacos de libre dispensación pueden contener diferentes ingredientes y estar comercializados con distintos nombres. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico es un ingrediente que forma parte de diferentes preparados comerciales, y puede suceder que un paciente que debe evitarlo la tome sin darse cuenta.

CONSIDERACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR LAS DISTINTAS VÍAS

Administración por vía tópica

Los medicamentos tópicos se aplican directamente sobre la superficie de la piel o las mucosas. Estos fármacos incluyen lociones, pastas, pomadas, cremas, polvos, champús y aerosoles. La absorción depende de la vascularización de la zona. Generalmente, es una vía utilizada para producir efectos locales más que sistémicos, a excepción de la nitroglicerina y los suplementos hormonales de reposición.

Salvo que esté expresamente ordenado, este tipo de fármacos no se debe aplicar sobre áreas de la piel lesionadas, ya que se podría producir una absorción sistémica no deseada e irritación. Es conveniente aplicar la medicación sobre la zona afectada extendiéndola suavemente siguiendo la dirección de crecimiento del vello, para evitar que el fármaco penetre en los folículos pilosos, lo que podría resultar irritante. No se debe aplicar la medicación tópica sin haber retirado previamente los restos de aplicaciones anteriores. La enfermera que la administre deberá llevar guantes, para impedir la absorción de la medicación por su propia

piel. Hay que evitar la aplicación de pomadas sobre los párpados o el conducto auditivo, salvo que esté expresamente ordenado, ya que se podría ocluir el conducto lagrimal o el auditivo.

La enfermera inspeccionará el área tratada frecuentemente, por si aparecen efectos adversos o signos de una reacción alérgica. Si hay que aplicar todos los días una medicación con efectos generales, conviene alternar las zonas de aplicación para evitar irritaciones de la piel.

Al aplicar una medicación en el oído, no se debe introducir el aplicador o el palito de algodón más allá del punto desde donde la persona que realiza la aplicación pueda ver la punta. No se debe utilizar el mismo frasco o tubo para más de un paciente.

Puede ser necesario advertir al paciente de que la administración de la medicación por esta vía no está exenta de efectos secundarios y que no debe utilizarla sin prescripción.

Administración por vía entera!

La mayor parte de los fármacos se administran por vía oral, ya que es la más segura, conveniente y barata. Esta vía está contraindicada en los pacientes inconscientes, y puede estarlo también en los que tienen náuseas y vómitos, y en los que no pueden deglutar. Al administrar un fármaco por esta vía, hay que ayudar al paciente a adoptar la postura más cómoda, y proporcionarle el líquido más apropiado que le ayude a tragar, disminuya los efectos adversos o mejore la absorción del medicamento. Si el paciente tiene dificultad para tragar una tableta o cápsula entera, la enfermera puede preguntar al farmacéutico si ese medicamento está disponible en forma líquida, o si puede triturar la tableta o abrir la cápsula y mezclarla con la comida. Hay que recordar que muchos de los fármacos con cubierta entérica, o liberación controlada, y cápsulas de gelatina no se deben triturar.

En ocasiones, en los pacientes que no pueden recibirla por vía oral la sonda nasogástrica permite instilar la medicación directamente en el aparato digestivo. Antes de proceder a administrar la medicación a través de esta vía es necesario comprobar la posición y la permeabilidad de la sonda.

Este procedimiento no se puede realizar si la

sonda está obstruida o incorrectamente colocada, o si el paciente está vomitando y no presenta ruidos intestinales.

Si el horario de la administración de la medicación por sonda nasogástrica coincide con el de la alimentación, conviene administrar primero la medicación, para asegurarse de que el paciente recibe la farmacoterapia prescrita, incluso si no tolerara la alimentación enteral. Si el paciente está recibiendo alimentación enteral continua, hay que parar la alimentación y comprobar la cantidad de contenido residual en el estómago. Si éste es superior a 150 cc, la enfermera retendrá la medicación y la alimentación, y deberá notificárselo al médico.

Para ciertos fármacos, en los que se intenta evitar su destrucción o transformación en el estómago, se utiliza la mucosa de la boca como vía de administración. En estos casos no se deben administrar líquidos junto a la medicación, aunque si lo desea el paciente puede enjuagarse la boca entre las dosis. En estos casos, conviene advertir al paciente de que no debe fumar hasta que el fármaco se haya disuelto completamente, ya que la nicotina tiene un efecto vasoconstrictor, que podría hacer que la absorción fuera más lenta.

Si hay que administrar un supositorio o una pomada por vía rectal, la enfermera debe tener en cuenta que la inserción puede estimular el nervio vago, por lo que estaría contraindicado en los pacientes con riesgo de arritmias cardíacas. Los supositorios con efecto laxante conviene insertarlos unos 30 minutos antes de las comidas, ya que la ingestión de líquidos y alimentos estimula el peristaltismo intestinal.

Administración por vía parenteral

Inyección subcutánea

La inyección por vía subcutánea permite el paso de fármacos a la circulación sanguínea más rápidamente que por la vía oral, con un mínimo traumatismo del tejido y con poco riesgo de lesionar grandes vasos y nervios.

Los fármacos recomendados para la inyección subcutánea son las soluciones o suspensiones acuosas no irritantes en cantidades que oscilan entre 0.5 y 2 cc. La heparina y la insulina suelen admi-

nistrarse habitualmente por esta vía. Para la inyección subcutánea, se utiliza una aguja relativamente corta y una técnica estéril. Las zonas más habituales para la inyección subcutánea son las superficies externas de los brazos y los muslos, la parte inferior del abdomen por encima de la cresta ilíaca, y la porción superior de la espalda.

Las inyecciones no deben aplicarse en zonas inflamadas, edematosas, con marcas de nacimiento o con cualquier lesión. También pueden estar contraindicadas en los pacientes con alteraciones de la coagulación.

Cuando se administra insulina por vía subcutánea, es conveniente rotar los sitios de inyección, pero se debe tener en cuenta que la absorción varía de unas zonas a otras y que con el ejercicio físico se aumenta su velocidad. Cuando se mezclen distintos tipos de insulina en una jeringa, hay que asegurarse de que son compatibles. La insulina regular puede mezclarse con todos los demás tipos. La insulina semilenta no puede mezclarse con la insulina NPH. No obstante, antes de realizar el procedimiento siempre se deben consultar las normas de la institución en la que se trabaja.

Para la inyección de heparina, la zona de elección es la parte inferior del abdomen, a la altura de las crestas ilíacas, ya que esta zona está poco implicada en la actividad muscular y se reduce el riesgo de hemorragia capilar local. Conviene alternar los lados izquierdo y derecho, y no hay que aspirar para comprobar el retorno de la sangre, ya que esta maniobra puede causar hemorragia en los tejidos de esa zona. Tampoco es necesario realizar masaje después de la inyección. Las principales complicaciones de la inyección por vía subcutánea son la formación de abscesos estériles, por soluciones concentradas o irritantes, y las lipodistrofias, por inyecciones repetidas en el mismo sitio.

Inyección intramuscular (IM)

El tejido muscular está muy bien vascularizado, por lo que la inyección intramuscular permite una rápida absorción de los fármacos en dosis relativamente altas (hasta 5 ce). Se utiliza generalmente en pacientes que no pueden colaborar o que no pueden deglutir. A través de esta vía se evita la pérdida del efecto farmacológico a causa de los vómitos o por la acción de las enzimas digestivas.

Como el tejido muscular tiene pocas fibras sensitivas, se pueden administrar fármacos cuya acción resultaría irritante o muy dolorosa por otra vía. Las zonas para inyección intramuscular son:

Área ventroglútea: viable en todo tipo de pacientes.

Área dorsoglútea: de uso frecuente en los adultos, pero no en lactantes ni en niños menores de tres años, pues sus músculos dorsoglúteos no están totalmente desarrollados. Ésta es la zona más peligrosa por la cercanía del nervio ciático.

Área del vasto externo y recto femoral: utilizable en todo tipo de pacientes. El área del recto femoral es más común para la autoinyección, ya que es más accesible. Tiene numerosas terminaciones nerviosas, por lo que la inyección puede resultar más dolorosa.

Área deltoidea: utilizable para dosis farmacológicas pequeñas, ya que la capa muscular es más delgada en esta zona. Se usa sobre todo para la administración de algunas vacunas.

El sitio de inyección se debe elegir cuidadosamente teniendo en cuenta el estado general del paciente y la finalidad de la inyección. La absorción es más rápida en los brazos que en las piernas, y más en los muslos que en las nalgas.

La inyección intramuscular puede estar contraindicada en los pacientes con alteraciones de la coagulación o con vasculopatías oclusivas periféricas con edema, así como en los pacientes que se encuentran en estado de shock, ya que en estas situaciones estaría alterada la absorción en la circulación periférica.

En los pacientes que precisan inyecciones repetidas conviene rotar los sitios de inyección. Para reducir el dolor de las inyecciones intramusculares se debe invitar al paciente a relajar el músculo en el que se va a inyectar, evitar las zonas especialmente sensibles, esperar a que el antiséptico utilizado sobre la piel esté totalmente seco, insertar la aguja de forma suave pero rápida e inyectar el medicamento lentamente. Si el paciente es especialmente sensible, se puede entumecer la zona levemente antes de la inyección aplicando hielo sobre ella. Un suave masaje sobre el músculo en el que se ha aplicado la inyección también puede disminuir la sensación dolorosa causada por la tensión de los tejidos.

La inyección accidental de medicamentos concentrados o irritantes en el tejido subcutáneo, donde no pueden ser absorbidos totalmente, puede producir abscesos estériles. También se pueden producir depósitos de medicación no absorbida en una zona, sobre todo cuando no se respeta la rotación de los sitios de inyección; en este caso, se reduce el efecto farmacológico deseado, y se pueden producir abscesos o fibrosis tisular.

Inyección intravenosa

Por lo general, cuando se desea que un fármaco actúe rápidamente se utiliza la vía intravenosa. También se opta por esta vía cuando es necesario administrar grandes dosis de un fármaco, reponer líquidos y nutrientes, o cuando el paciente no puede recibir medicación por una vía alternativa. Hay ocasiones en las que la elección de esta vía está determinada por el fármaco, bien porque no se puede administrar por otra vía, bien porque la administración subcutánea o intramuscular podría resultar peligrosa.

La inyección intravenosa puede aplicarse en embolada, a través de un equipo intravenoso secundario intermitente o mediante perfusión intravenosa continua. Cada uno de los métodos presenta ventajas e inconvenientes que hay que considerar.

La inyección directa o en embolada

Se puede aplicar a través de una vía periférica o central, o a través de la entrada de un catéter implantado. La dosis puede oscilar entre 0.1 y 10 mL, y la velocidad de inyección entre 30 s y 5 min. El fármaco así administrado actúa de forma inmediata, por lo que el paciente debe ser vigilado debido a la posibilidad de aparición de reacciones adversas que pueden poner en peligro su vida, como arritmias cardíacas, reacciones alérgicas o anafilaxia. Este método también supone un mayor riesgo de irritación de la vena y extravasación. Algunas instituciones especifican en sus normas que este tipo de inyección intravenosa sólo pueden ponerla enfermeras especialmente entrenadas para ello.

La inyección intravenosa con equipo secundario

Se utiliza para administrar un fármaco de forma intermitente. Puede realizarse a través de una vía periférica o central, o mediante un catéter implan-

tado. Generalmente se utiliza para administrar fármacos que, al diluirse, proporcionan una buena respuesta sin toxicidad y se reduce la tonicidad de la solución, con lo que el riesgo de irritación de la zona disminuye.

Es muy importante ajustar el ritmo de perfusión para que la solución pase en el tiempo establecido. Puede ser de gran ayuda el uso de bombas de perfusión continua. Entre los inconvenientes de este sistema se encuentran los siguientes: resulta caro, aumenta la probabilidad de infección, por la manipulación, y el riesgo de incompatibilidad entre medicamentos es mayor.

La inyección intravenosa continua

Puede administrarse a través de una vía periférica o central, o mediante un catéter implantado. Se utiliza para la administración de medicamentos que deben diluirse mucho, para hidratación y nutrición con grandes volúmenes, para transfusiones de sangre y para perfusiones venosas de mantenimiento. La perfusión se realiza de manera continua, pudiendo variar la frecuencia, según la prescripción médica. Con este sistema se consiguen niveles de fármaco en sangre constantes; por otro lado, requiere menos mezclas y manipulaciones que el sistema intermitente, y la irritación de la vena es menor que con el sistema en embolada; no obstante, puede resultar peligroso si no se vigila atentamente el ritmo de perfusión, ya que puede producirse una sobrecarga de líquidos en el paciente o efectos adversos de la medicación si la perfusión es demasiado rápida. Por el contrario, la perfusión excesivamente lenta, además de aumentar el riesgo de obstrucción de la vía, puede conllevar una disminución del efecto de los fármacos, al perder su estabilidad por estar demasiado tiempo diluidos.

La selección de la vía venosa y el método a utilizar para el tratamiento dependen principalmente del objetivo terapéutico y de su duración, pero también del diagnóstico del paciente, su edad, estado general de salud y características de las venas, así como de la lateralidad (diestro o zurdo).

En general, el tratamiento por vía intravenosa puede causar complicaciones que la enfermera debe conocer y evitar:

- La *flebitis* postinyección. Es una de las complicaciones locales más comunes que se pueden

presentar durante la perfusión intravenosa o después de ella. Se caracteriza por un enrojecimiento de la zona o del trayecto venoso, dolor con la palpación, calor y edema en el lugar de la punción. La mayor parte de estas flebitis puede atribuirse a la presencia de micropartículas en la solución, a que el catéter es demasiado grande para la vena, a soluciones intravenosas demasiado acidas o alcalinas, a soluciones hipertónicas con una osmolaridad superior a 300 mOsm/L o a causas mecánicas, por una fijación inadecuada del catéter o porque la inserción se ha realizado en una zona inestable. Si, además de la flebitis, se forma un coágulo en la punta del catéter o a lo largo de la pared interna de la vena, se puede producir una tromboflebitis. La valoración frecuente de la zona de punción ayudará a detectar precozmente los signos de flebitis. La identificación de factores de riesgo en el paciente, tanto personales como derivados de la medicación o el método de inyección que se esté utilizando, servirá para llevar a cabo intervenciones de cuidados a fin de evitar su aparición. Por ejemplo, si se ha detectado un alto riesgo de flebitis en un paciente, se podría planificar cambiar el catéter de vía periférica cada 72 horas como máximo.

Una vez que se determina la aparición de flebitis, se debe retirar el catéter y restablecer la vía en otra vena periférica. Las compresas templadas favorecen la circulación y pueden aliviar las molestias del paciente. Hay que tener en cuenta las normas de la institución donde se trabaja sobre el modo de proceder en estos casos.

- Otra posible complicación local del tratamiento intravenoso es la *extravasación*.

Se produce cuando la cánula atraviesa la luz de la vena, permitiendo que el líquido intravenoso pase a los tejidos circundantes. Generalmente, el paciente puede alertar de esta complicación quedándose de tirantez, quemazón o dolor en la zona de punción. Seguramente se encontrará la zona inflamada, tirante, con frialdad y, posiblemente, con fuga de líquido alrededor de la zona de punción. No se debe olvidar que, en caso de que el paciente esté inconsciente o incapacitado para comunicarse, se debe vigilar la aparición de estos signos más frecuentemente. Merecen también una especial atención los pacientes que están recibiendo

nutrición parenteral total periférica y los que están recibiendo antineoplásicos citotóxicos, ya que, cuando se extravasan, pueden causar necrosis del tejido. Para evitar esta complicación, que podría suponer lesiones graves y dolorosas, se deben tomar las siguientes precauciones:

- Asegurar la permeabilidad de la vía con suero fisiológico (10 ó 20 cc) antes de iniciar la perfusión del fármaco.
- Seguir las recomendaciones del prospecto respecto a las mezclas y concentraciones.
- Comprobar el retorno venoso mediante aspiración.
- Advertir al paciente para que avise rápidamente si tiene sensación de pinchazo o quemazón.
- Comprobar periódicamente la zona de punción y el trayecto venoso.

Si, a pesar de adoptar todas estas medidas, se produjera una extravasación, se deberá interrumpir inmediatamente la perfusión y avisar al médico. Muchas de estas sustancias vesicantes tienen antídotos específicos, y el médico podría prescribirlos. En los manuales de procedimiento de muchas instituciones se recomienda para estos casos aplicar hielo inmediatamente sobre la zona. Si el líquido extravasado es isotónico, la aplicación de calor local sobre la zona puede reducir las molestias y acelerar la reabsorción. La elevación de la extremidad afectada también puede resultar útil.

- La *toxicidad farmacológica* aguda es otra complicación que puede surgir si el fármaco no está bien diluido, o si el ritmo y la frecuencia de perfusión no se controlan adecuadamente. Una dosis de cloruro potásico, por ejemplo, perfundida demasiado rápido puede ser mortal para el paciente.

- Otra posible complicación de la perfusión de líquidos por vía intravenosa es la *sobrecarga circulatoria*. Se debe vigilar en el paciente el aumento de la presión arterial, la distensión de las venas del cuello, y la aparición de disnea o de ruidos respiratorios anormales. El control del balance hídrico del paciente, al menos cada 12 horas, y la revisión frecuente del ritmo de perfusión de líquidos intravenosos servirán para evitar esta complicación. Si se están utilizando dispositivos de control

de goteo o bombas de infusión, se debe comprobar su correcto funcionamiento con periodicidad.

- La *embolia gaseosa* también es una posible complicación general del tratamiento por vía intravenosa, que se produce por la entrada de aire en la vena desde el sistema de inyección. Se suspenderá si se detecta en el paciente la aparición de disnea, alteración de los ruidos respiratorios, pulso débil, aumento de la presión venosa central, disminución de la tensión arterial o pérdida de conocimiento. Se debe interrumpir la infusión inmediatamente y colocar al paciente en posición de Trendelenburg, para permitir el paso de aire en la aurícula derecha y su dispersión a través de la arteria pulmonar, administrar oxígeno y notificarlo al médico rápidamente.

Para evitar esta complicación hay que purgar completamente de aire el tubo o la jeringa antes de comenzar la infusión y comprobar todas las co-

nexiones. Muchas bombas de infusión disponen de un detector de aire, que también resulta de gran ayuda para evitar este problema.

- La *infección sistémica* puede ser también una complicación de este tratamiento, que la enfermera puede evitar utilizando una escrupulosa técnica aséptica cuando manipula las soluciones y los tubos, así como al insertar un catéter en la vena. Asegurar las conexiones y cambiar las soluciones, los tubos y los catéteres de venopunción en los tiempos recomendados son actuaciones que también contribuyen a evitar esta complicación. La utilización de filtros de micropartículas puede reducir el riesgo de aparición de flebitis y de infección. Están especialmente indicados en los pacientes inmunodeprimidos o en los que reciben nutrición parenteral, ya que están más expuestos a sufrir estas complicaciones.

SECCIÓN III

Farmacología del sistema nervioso autónomo

- 6 Fisiología de la transmisión colinérgica y adrenérgica**
- 7 Parasimpaticomiméticos**
- 8 Antagonistas colinérgicos o parasimpaticolíticos**
- 9 Simpaticomiméticos**
- 10 Bloqueantes adrenérgicos**
- 11 Relajantes musculares**

CAPÍTULO 6

Fisiología de la transmisión colinérgica y adrenérgica

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo o vegetativo está compuesto por el *sistema simpático* y el *sistema parasimpático*. La transmisión del sistema simpático es fundamentalmente adrenérgica, porque en el órgano donde produce el efecto, el transmisor que estimula los receptores es la noradrenalina (NA). En el parasimpático, la transmisión es colinérgica, porque el transmisor que estimula los receptores es la acetilcolina (ACh).

Este sistema nervioso autónomo regula la función del sistema cardiovascular, así como la del resto de los órganos.

FIBRAS AFERENTES

Las fibras sensitivas aferentes recogen las sensaciones viscerales procedentes de los órganos. En el SNC establecen sinapsis con la parte motora del sistema nervioso autónomo, formando el arco reflejo, involuntario o autónomo, que se produce en la médula y en el tronco encefálico. Sin embargo, existen conexiones con territorios superiores del SNC que hacen conscientes las aferencias sensitivas (percibiendo el dolor visceral, por ejemplo) o modifican los impulsos eferentes (como puede ser la estimulación simpática desencadenada por los estados de ansiedad).

FIBRAS EFERENTES

La rama eferente motora de este arco reflejo autónomo, está formada por dos sistemas bien dife-

renciados, que producen efectos contrapuestos: por una parte, el *sistema simpático*, y por otra, el *parasimpático*.

Sistema simpático (Figs. 6-1 y 6-2)

Se origina en las neuronas del asta lateral de la médula espinal. Sus fibras establecen una primera sinapsis en los ganglios simpáticos paravertebrales (a lo largo de la columna vertebral y próximos a ella). Luego, las fibras postsinápticas continúan hacia las vísceras u órganos efectores (donde van a producir el efecto) y terminan en los receptores adrenérgicos (segunda sinapsis).

Hay dos tipos de receptores bien diferenciados, los α y los β . Estos últimos se diferencian, a su vez, en β_1 y β_2 .

Los receptores α se localizan principalmente en los vasos sanguíneos (tanto arterias como venas) de los órganos y tejidos, como el cerebro, las vísceras abdominales, la piel y las mucosas, y otros, excepto en los vasos de la musculatura esquelética (Cuadro 6-1). Su estimulación produce vasoconstricción.

Los receptores β_1 se localizan en el miocardio. Su estimulación produce un aumento de la fuerza y la velocidad de contracción de la fibra miocárdica (este aumento de la contractilidad miocárdica se denomina inotropismo positivo). Asimismo, la frecuencia cardíaca se eleva y aumenta la excitabilidad de las fibras, por lo que pueden producirse arritmias. Al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíaca, se incre-

Cuadro 6-1

RECEPTORES DEL SISTEMA SIMPÁTICO

	α	β_1	β_2
Localización	— Arterias y venas (excepto vasos musculares)	— Corazón	— Vasos del músculo esquelético — Vasos coronarios — Músculo bronquial
Efectos debidos a su estimulación	— Vasoconstricción periférica	— Aumento de la frecuencia cardíaca — Aumento de la fuerza de contracción (inotropismo+) — Aumento de la excitabilidad • Como consecuencia: aumento del consumo de O_2 miocárdico	— Vasodilatación muscular — Vasodilatación coronaria — Broncodilatación — Relajación muscular uterina

menta también el consumo de oxígeno del corazón.

Los receptores β_2 están situados en los vasos musculares y coronarios, así como en la musculatura lisa de los bronquios y del útero. Su estimulación produce vasodilatación en las mencionadas áreas, broncodilatación y relajación uterina.

Simultáneamente a la estimulación simpática, se produce también la liberación de hormonas de

la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina), que también reaccionan con los receptores adrenérgicos.

Sistema parasimpático (Figs. 6-1 y 6-2)

Las neuronas que forman este sistema se encuentran en el tronco encefálico y la médula sacra, y sus fibras se distribuyen a través de los pares craneales III (motor ocular común), VII (facial), IX

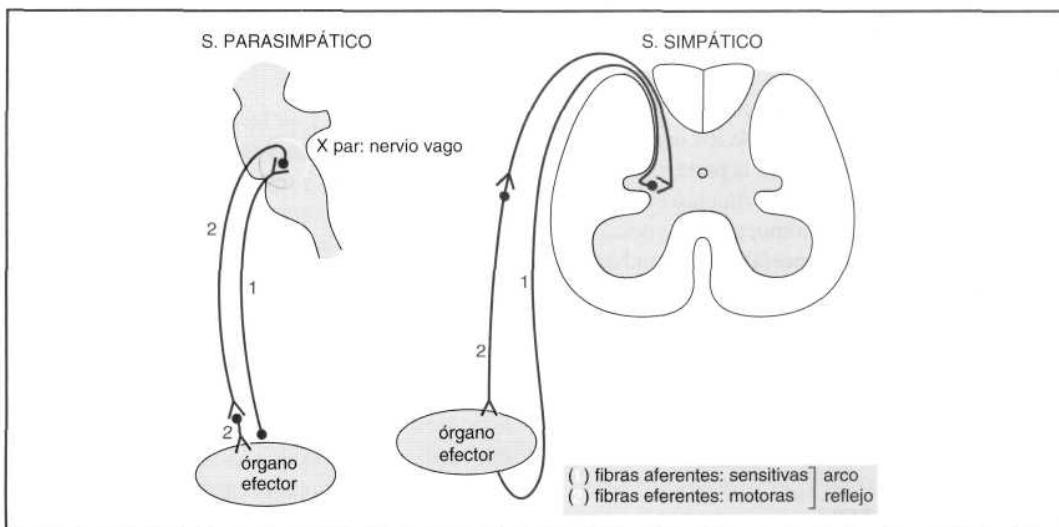


Fig. 6-1. Estructura del sistema nervioso vegetativo o autónomo.

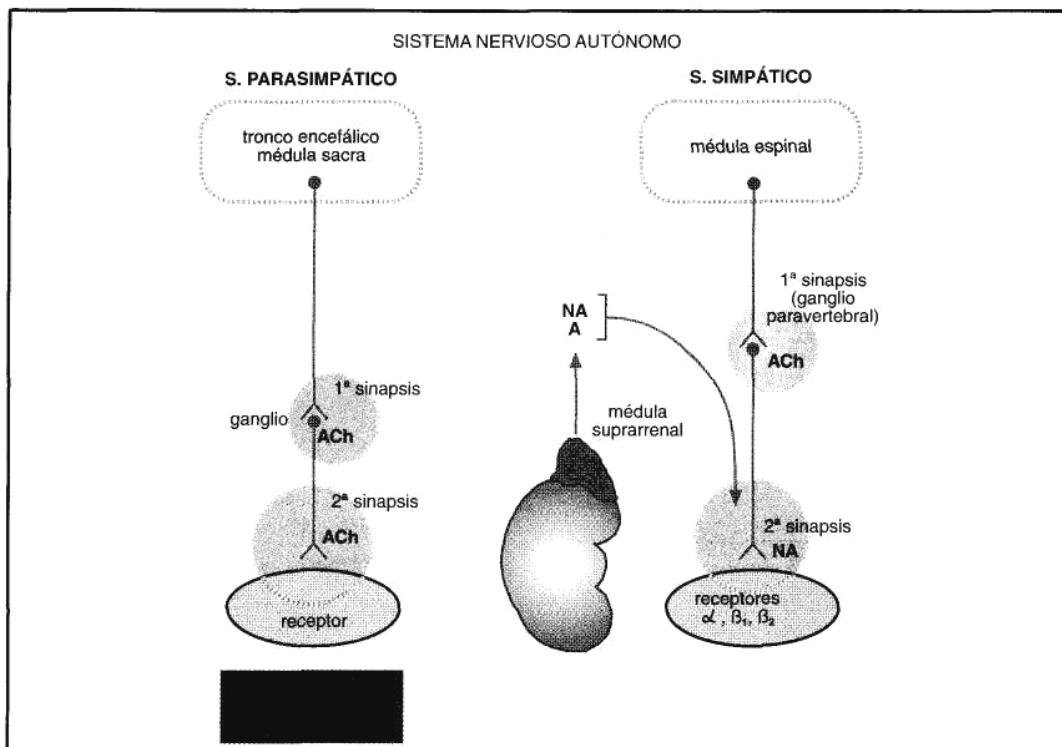


Fig. 6-2. Transmisores del sistema nervioso vegetativo o autónomo.

(glosofaríngeo) y X (vago), y los nervios sacros. Por la extensión del territorio al que afecta, el par X es el más importante, hasta el punto de que la estimulación parasimpática se conoce también como estimulación «vagal», aunque no se produzca a través de este par craneal.

Las fibras parasimpáticas establecen una primera sinapsis en el ganglio localizado en la propia viscera. Las fibras postsinápticas acaban en el receptor colinérgico (segunda sinapsis).

Existen dos tipos de receptores colinérgicos: los muscarínicos y los nicotínicos. Se denominan así porque se estimulan selectivamente por la muscarina o por la nicotina. Los receptores muscarínicos se localizan en los órganos efectores. Los nicotínicos se sitúan en el ganglio y en la placa motora (que se describe en el Cap. 11).

Desde el punto de vista farmacológico, estos dos tipos de receptores se diferencian porque determinados fármacos actúan selectivamente sobre

cada uno de ellos. Por ejemplo, la atropina bloquea los receptores muscarínicos, pero no los nicotínicos; sin embargo, el efecto de los nicotínicos se anula por la acción de los bloqueantes ganglionares (que no se estudian en este texto), sin afectar a los receptores muscarínicos.

TRANSMISORES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

En el sistema parasimpático, tanto en la primera sinapsis como en la segunda (o receptor), la transmisión se debe a la liberación de acetilcolina (ACh).

En el sistema simpático, el transmisor en la primera sinapsis es también la ACh. Sin embargo, en el receptor, el transmisor es la noradrenalina (NA), que es el receptor específico del sistema simpático. Estos últimos receptores son también estimulados por la adrenalina y la noradrenalina

secretadas por la médula suprarrenal, en íntima conexión con el sistema simpático.

La estimulación de la fibra nerviosa produce la liberación del neurotransmisor, ya sea ACh o NA, almacenado en las vesículas o gránulos de los botones presinápticos. Ambas sustancias, vertidas en el espacio sináptico correspondiente, permiten la transmisión del impulso eléctrico, por un aumento de la permeabilidad a través de los canales iónicos al Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , excitando la membrana postsináptica y generando el potencial postsináptico (Figs. 6-3 y 6-4).

Si se trata de la primera sinapsis, el estímulo eléctrico se propaga a lo largo de la fibra postsináptica. Si este fenómeno se produce en la segun-

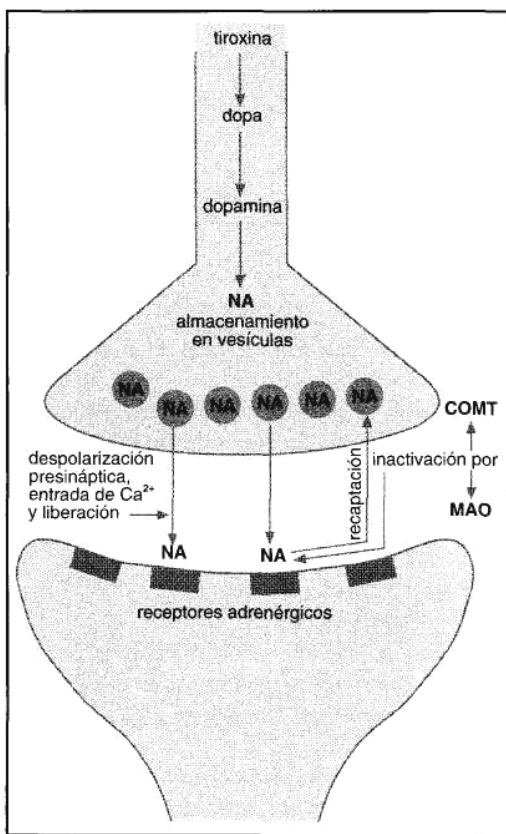


Fig. 6-3. Terminación adrenérgica (Na: noradrenalina) (COMT: catecoioximetiltransferasa) (MAO: monoaminoxidasa).

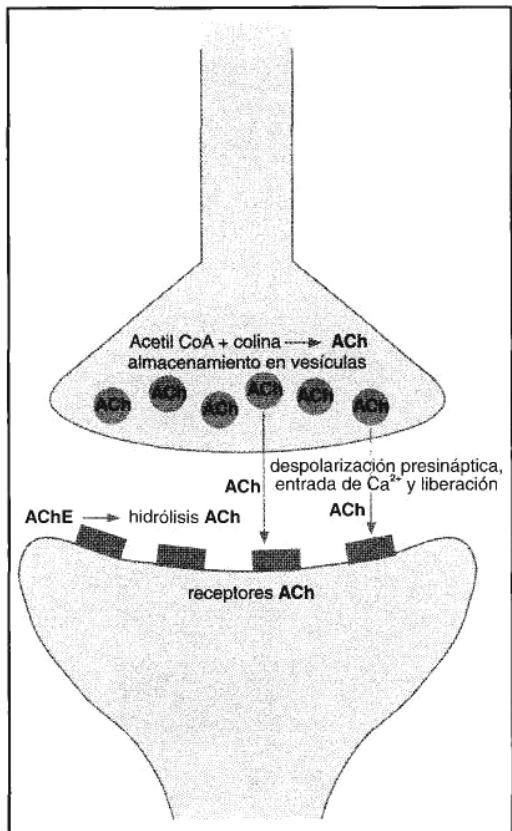


Fig. 6-4. Terminación colinérgica (ACh: acetilcolina) (AChE: acetilcolinesterasa).

da sinapsis, se ocasiona la estimulación del receptor y se desencadena el efecto sobre el órgano.

La duración del efecto es muy breve, porque ambos transmisores son rápidamente hidrolizados en el espacio intersináptico. La NA se destruye por la acción de la enzima catecoioximetiltransferasa (COMT) y por la monoaminoxidasa (MAO); la ACh por acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

Cuando la AChE hidroliza la ACh, la colina vuelve a ser captada por el botón presináptico para una nueva producción de ACh. En el caso de la NA, un elevado porcentaje vuelve a ser captado antes de reaccionar con los receptores. Una parte menor se inactiva por acción de las dos enzimas mencionadas.

Cuadro 6-2

EFECTOS DEL SISTEMA VEGETATIVO EN CADA ÓRGANO

	S. SIMPÁTICO (ESTIMULACIÓN)	S. PARASIMPÁTICO (ESTIMULACIÓN)
Frecuencia cardíaca (β_1)	Aumento	Disminución
Contracción cardíaca (β_1)	Aumento	No hay inervación parasimpática de los ventrículos: sin efecto
Excitabilidad cardíaca (β_1)	Aumento	
Vasos sanguíneos (α) (arterias y venas)	Contracción Excepto vasos musculares y coronarios: dilatación (β_2)	Dilatación
Estómago, intestino y vesícula biliar	Disminución de la motilidad Disminución de las secreciones	Aumento de la motilidad Aumento de las secreciones glandulares
Glándulas salivales y bronquiales	Disminución de la secreción	Aumento de la secreción
Músculo bronquial (β_2)	Relajación (broncodilatación)	Contracción (broncoconstricción)
Vejiga urinaria	Relaja el cuerpo vesical Contrae el esfínter	Contrae el cuerpo vesical Relaja el esfínter
Pupilas	Midriasis (dilatación)	Miosis (contracción)
Útero grávido (β_2)	Relajación	
Glándulas sudoríparas	Aumento de la secreción (+)	Aumento de la secreción (+++)

EFFECTOS SOBRE LOS ÓRGANOS

Los dos componentes del sistema autónomo tienen efectos contrapuestos, que se detallan en el Cuadro 6-2. Si uno produce la contracción de la fibra muscular lisa, con aumento del tono de ese órgano, el otro sistema produce la relajación de la fibra muscular y la disminución del tono. El equilibrio de ambos sistemas mantiene en adecuado funcionamiento a todos los órganos. Sin embargo, en todos ellos existe el predominio de uno de los dos sistemas. El simpático mantiene principal-

mente el tono de los vasos y el funcionamiento miocárdico. En cambio, el parasimpático predomina en el tubo digestivo, la vejiga y el resto de los órganos.

Existe una regla mnemotécnica, aunque inexacta, para recordar los efectos de estos dos sistemas que se detallan en el Cuadro 6-2: el sistema simpático «contrae» el corazón y los vasos, y «relaja» el resto de los órganos, mientras que el parasimpático «relaja» el corazón y los vasos, y «contrae» el tubo digestivo y el resto de los órganos.

CAPÍTULO 7

Parasimpaticomiméticos

Todos los fármacos parasimpaticomiméticos producirán efectos semejantes a la estimulación colinérgica o parasimpática.

Sus efectos serán los señalados en el capítulo anterior, aunque las acciones pueden modificarse por una cierta selectividad de los fármacos de este grupo sobre los receptores muscarínicos.

DE ACCIÓN DIRECTA

La *acetilcolina* (ACh) no se utiliza en clínica a causa de la rápida inactivación producida por la acetilcolinesterasa (AChE).

La *metacolina*, también de corta duración, se emplea en la prueba de provocación bronquial inespecífica para determinar el grado de hiperreactividad bronquial en el asma, la neumonitis, y en la exposición a agentes laborales o contaminantes.

El *betanecol*, o *urecolina*, tiene una mayor duración y, administrado por vía oral, produce algunas acciones selectivas. Se emplea para el tratamiento de la atonía vesical, porque contrae el músculo detrusor de la vejiga. La dosis es de 20-120 mg/día en cuatro tomas. Además, junto a la metoclopramida y otros (véase el Cap. 34), es útil para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en los niños. Este fármaco acelera el vaciado gástrico y produce un aumento del tono del esfínter esofágico inferior, lo que alivia la sintomatología de

reflujo. Los efectos adversos derivan de la estimulación colinérgica: si se emplea por vía oral, los más destacables son la sudación, el dolor epigástrico, los espasmos intestinales y la hipersalivación. Este fármaco no activa los receptores nicotínicos. Está contraindicado en el asma y en la úlcera gastroduodenal.

La *pilocarpina*, de uso tópico, se emplea en el glaucoma para producir miosis.

La muscarina, sin uso terapéutico, tiene interés por ser el tóxico de la seta *Amanita muscaria*. Cuando se ingiere, se produce un síndrome colinérgico muscarínico, caracterizado por diarrea, espasmos intestinales, miosis, trastornos visuales (visión borrosa), sudación intensa, salivación, vómitos y bradicardia. Sin embargo, esta seta también contiene sustancias semejantes a la atropina, por lo que pueden superponerse síntomas de bloqueo muscarínico (Cap. 8). El paciente puede presentar, alternativamente, miosis y midriasis, bradicardia y taquicardia.

DE ACCIÓN INDIRECTA

Anticolinesterasas reversibles

Los fármacos de este grupo no estimulan el receptor colinérgico directamente, sino que bloquean o inhiben la acetilcolinesterasa (AChE), de forma

que la acetilcolina (ACh) no se hidroliza, con lo que aumenta su concentración y se incrementa el efecto sobre el receptor.

Se denominan reversibles porque el bloqueo de la AChE es reversible, con una duración máxima de pocas horas, a diferencia de las anticolinesteras irreversibles. En la práctica, se emplean más que los fármacos de acción directa.

Indicaciones fundamentales

1. En el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia grave.
2. En la anestesia, para contrarrestar o antagonizar el efecto de los relajantes musculares no des polarizantes (Caps. 11 y 15).

Miastenia grave

Esta enfermedad afecta a la placa motora a través de un mecanismo autoinmunitario. Se producen anticuerpos contra los receptores nicotínicos de la placa motora, disminuyendo el número de éstos; como consecuencia, se interfiere la estimulación

de la musculatura esquelética (Fig. 7-1). El resultado será una pérdida de fuerza muscular generalizada, aunque afecta más a la musculatura del ojo, la faringe, la cara y los músculos respiratorios.

Por lo general, cursa en brotes denominados crisis miasténicas. Entre las crisis, la exploración puede ser normal, y sólo se aprecian signos cuando se realiza una actividad muscular mantenida. Sin embargo, durante las crisis graves, la ptosis palpebral, la diplopía intermitente, la pérdida de expresión facial, la incapacidad para la masticación y la deglución, la voz gangosa, la imposibilidad de cerrar la boca por pérdida de fuerza en los músculos maseteros, la insuficiencia respiratoria y la fatiga muscular generalizada son, todos ellos, signos característicos e indicativos de gravedad.

La miastenia puede exacerbarse por el uso de determinados fármacos con cierto efecto bloqueante de la placa motora y de la transmisión neuromuscular, como los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), los anti-

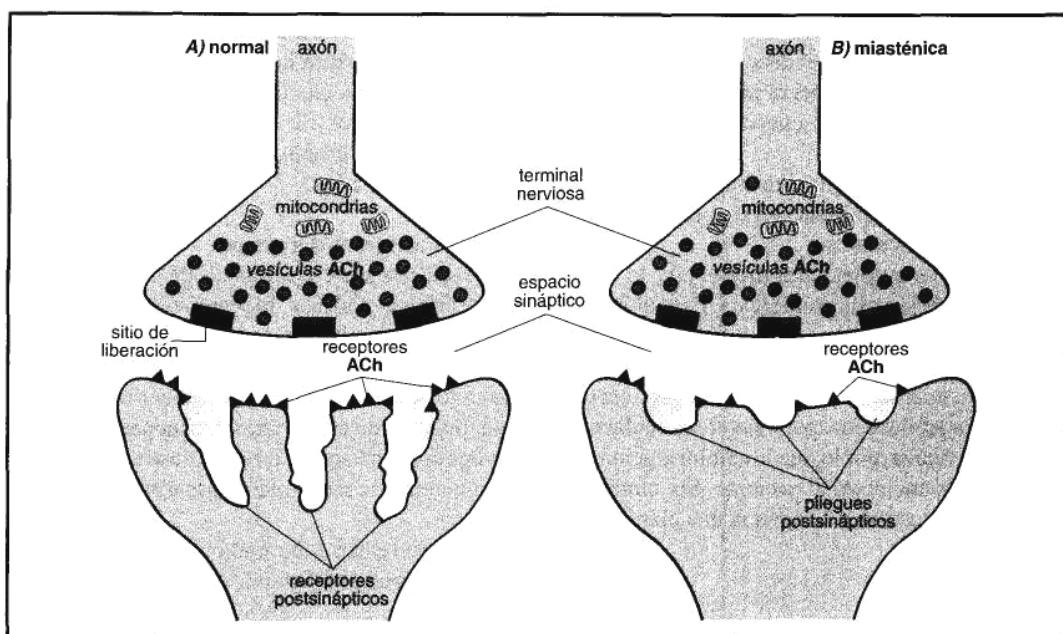


Fig. 7-1. Placas motoras (A) normal y (B) miasténica. En la placa miasténica se observa la disminución del número de receptores de acetilcolina (ACh), pliegues postsinápticos aplastados, ensanchamiento del espacio sináptico y terminal nervioso normal. (Tomado de Postgraduate Medicine. McGraw-Hill).

arrítmicos (quinidina, procainamida, fenoitoína y lidocaína), los agentes anestésicos, la penicilamina (fármaco antirreumático de uso secundario) y las benzodiacepinas, entre otros.

El tratamiento con glucocorticoides o ciclosporina, la timectomía y la utilización de fármacos anticolinesterasas consiguen estabilizar la enfermedad.

Fármacos

Edrofonio

Tiene un tiempo de acción muy reducido, de alrededor de un minuto. Por su brevedad de acción sólo puede emplearse en el diagnóstico de la crisis miasténica, en lo que se conoce habitualmente como prueba del Tensilón o Anticude (nombres comerciales). Se administra un total de 10 mg por vía intravenosa. Inicialmente, se inyectan 2 mg y se espera a la aparición de efectos muscarínicos indeseables: sialorrea, lagrimeo, sudación, dolor abdominal por espasmos, bradicardia, miosis. Si esto se produce, se añaden 0.5 mg de atropina IV para neutralizarlos. Se continúa con la inyección lenta (en medio minuto) de los 8 mg restantes de edrofonio. Si el enfermo padece miastenia, se produce un aumento de la fuerza muscular, de forma que los síntomas que presenta desaparecen o disminuyen.

Por medio de este fármaco es posible establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neuromusculares.

También se emplea para diferenciar la crisis miasténica de la crisis colinérgica. Esta última es clínicamente semejante a la miasténica, y se produce por una excesiva administración de fármacos de este mismo grupo. Una sobreestimulación colinérgica produce un agotamiento muscular con pérdida de fuerza, por lo que la administración del edrofonio no mejorará al paciente. Sin embargo, en la crisis miasténica se aprecia una clara mejoría.

Neostigmina

Comercializada para su administración por vía intravenosa, se utiliza sobre todo para la antagonización de los relajantes musculares no despolarizantes, como se describe en el Capítulo 11. En este

caso se emplea sistemáticamente junto a la atropina para bloquear los efectos muscarínicos, sobre todo la bradicardia. La dosis para un individuo adulto es de 2.5 mg, por vía IV, y 1 mg de atropina. Si la recuperación de la fuerza muscular no es completa, puede añadirse 1 mg más.

También está indicada en la crisis miasténica grave, a fin de obtener una respuesta rápida. Se administran dosis de 0.5 mg por vía IM o SC. La duración no es superior a tres horas.

La administración de neostigmina produce un efecto similar al masaje del seno carotídeo (Cap. 24). Puede utilizarse para disminuir la respuesta ventricular en las arritmias supraventriculares rápidas y, de este modo, establecer el diagnóstico más fácilmente.

Piridostigmina

Presenta menos efectos secundarios y la duración de su acción es mayor. Es el fármaco habitual en el tratamiento por vía oral de la miastenia. Las dosis habituales oscilan entre 120 y 480 mg/día, repartidos en 4-6 tomas.

Fisostigmina o eserina

Atraviesa la barrera hematoencefálica, y puede emplearse en los cuadros graves de excitación y delirio producidos por sobredosis de los fármacos del grupo de la atropina (Cap. 8). Produce graves efectos secundarios.

Efectos adversos del grupo

Estos efectos son consecuencia de la estimulación muscarínica: náuseas, hipersalivación, diarrea y espasmos intestinales, lagrimeo, miosis y sudación, broncoespasmo y bradicardia. Son semejantes a los de acción directa, aunque por su potencia pueden aparecer más frecuentemente. La atropina puede anular o reducir estos efectos por bloqueo de los receptores muscarínicos (Caps. 8 y 11).

También están contraindicados en el asma y la úlcera gastroduodenal, por su estimulación muscarínica.

Anticolinesterasas irreversibles

Carecen de aplicación terapéutica, pero se emplean como insecticidas agrícolas (organofosfo-

rados). Se denominan irreversibles porque el bloqueo de la AChE es muy estable, produciendo un efecto muy prolongado, de días. Deben conocerse por su interés toxicológico.

El cuadro clínico originado por la ingestión de estos pesticidas es muy aparatoso, con intensa actividad colinérgica periférica, central y sobre la placa motora.

Se produce broncoconstricción, miosis y visión borrosa, sudación profusa e hipersalivación (por

estimulación muscarínica), junto con taquicardia e hipertensión (por estimulación nicotínica). Además, el enfermo presenta fasciculaciones musculares, convulsiones, temblores y confusión, por la hiperactividad de la placa motora y del SNC.

El tratamiento sintomático con atropina y la activación de la acetilcolinesterasa por medio de pralidoxima en etapas tempranas de la intoxicación constituye el tratamiento farmacológico más adecuado.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

Las indicaciones fundamentales de Las anticolinesterasas reversibles son la miastenia grave y la neutralización de los relajantes musculares.

1. En la miastenia grave, la enfermera puede colaborar en el diagnóstico diferencial entre la crisis miasténica y la crisis colinérgica. La dosificación es muy variable a lo largo de las etapas del día. La observación del paciente puede indicar si la medicación es adecuada, excesiva o insuficiente en cada uno de los períodos. Asimismo, se atenderá a la

aparición de efectos muscarínicos adversos, como bradicardia o hiperestimulación gastrointestinal, con espasmos intestinales, que se eliminarán con atropina.

2. En la «descurarización», o neutralización de los relajantes musculares no despolariizantes, es preciso vigilar la fuerza muscular y la respiración del paciente: con cierta

frecuencia, la neutralización es insuficiente, y el paciente hipoventila, no tose y retiene secreciones. Además, tras las primeras horas el efecto neutralizante de la atropina sobre los receptores muscarínicos puede desaparecer, al ser más corto el tiempo de acción de este fármaco que el de la neostigmina. En ocasiones es preciso administrar de nuevo 0.5-1 mg de atropina.

Antagonistas colinérgicos o parasimpaticolíticos

INTRODUCCIÓN

Los antagonistas colinérgicos se conocen también como parasimpaticolíticos, anticolinérgicos o antagonistas colinérgicos muscarínicos.

Su efecto se produce por el bloqueo de los receptores muscarínicos de la transmisión colinérgica, de forma que el efecto parasimpático se anula, predominando por tanto el efecto simpático. Los receptores colinérgicos nicotínicos no se bloquean por la acción de estos medicamentos.

La **atropina** y la **escopolamina** (denominada también hioscina) son los dos fármacos más representativos del grupo. En cuanto a los efectos, las diferencias de grado entre ambos se señalan en el Cuadro 8-1 (también se mencionan en el Cap. 15). Éstos y algunos derivados sintéticos se explican a continuación.

EFFECTOS TERAPÉUTICOS, INDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Efectos cardiovasculares

1. Debido al bloqueo muscarínico, estos fármacos producen taquicardia. Por ello se emplean cuando se produce bradicardia por distintas causas. El fármaco de elección es siempre la atropina, por ser el más taquicardizante:

- a) Se utiliza para el tratamiento de las bradi-

arritmias graves. En estos casos se administra atropina en dosis de 0.6 a 1 mg por vía IV. En dosis inferiores a 0.6 mg puede producir un efecto paradójico, causando bradicardia.

- b) En el bloqueo auriculoventricular (AV) completo puede administrarse antes de la colocación del marcapasos, para aumentar la frecuencia del nódulo auriculoventricular, aunque con frecuencia no resulta eficaz al carecer de inervación parasympática. Sólo en los casos de bloqueo en la parte superior de la unión AV pueden elevar la frecuencia cardíaca; también cuando el bloqueo es consecuencia de un infarto agudo de miocardio de localización inferior. Si el bloqueo se produce en la parte baja de la unión, seguramente no se producirá ningún efecto.
- c) Se emplea también para bloquear o neutralizar los efectos muscarínicos de las anticolinesterasas, en el tratamiento de la miastenia grave y en la «descurarización» (neutralización de los relajantes musculares no despolarizantes) (Cap. 11). De esta forma no se produce bradicardia, ni dolor cólico intestinal ni diarrea.
- d) Se usa habitualmente en la anestesia, para evitar la bradicardia producida por los reflejos vagales (p. ej., al hacer tracción de los mesos del intestino durante la cirugía).

Cuadro 8-1**COMPARACIÓN ENTRE LA ATROPINA
Y LA ESCOPOLAMINA**

	ATROPINA	ESCOPOLAMINA
Disminución de secreciones	+	++
Taquicardia	++	+
Sedación	-	++
Acción espasmolítica	+	++

2. En los protocolos de reanimación cardiopulmonar, tanto en la asistolia como en la fibrilación ventricular o la disociación electromecánica, se administran 3 mg de atropina por vía IV, en una dosis única. Se consigue así el bloqueo completo de la actividad parasimpática, que favorece el automatismo y la excitabilidad miocárdicos, aumentando las posibilidades de recuperar la función cardíaca.

3. Sobre los vasos no hay apenas efecto. Solamente puede producirse vasodilatación cutánea y enrojecimiento, pero generalmente en dosis muy altas; no se modifica la tensión arterial.

4. No producen ningún efecto sobre los ventrículos al carecer éstos de inervación parasimpática.

Efectos respiratorios

1. Al bloquear el estímulo parasimpático, producen broncodilatación. El ipratropio, un derivado sintético, se utiliza en el tratamiento del broncoespasmo en pacientes asmáticos y bronconeumópatas crónicos (véase el Cap. 28). En este último caso parece ser más idóneo que los betaestimulantes (salbutamol). No se absorbe bien por vía oral, por lo que se administra localmente, por vía inhalatoria, sin que cause efectos generales. No sirve para el tratamiento de las crisis, sólo como tratamiento de mantenimiento.

2. Producen también una disminución de la secreción bronquial; derivados de este grupo se emplean en las asociaciones anticatarrales.

3. El ipratropio se emplea también para reducir la rinitis de la rinitis alérgica o de la rinitis vasomotora (véase el Cap. 9).

Efectos digestivos y urinarios

1. Disminuyen las secreciones digestivas, entre

ellas el jugo gástrico. Pueden utilizarse para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. La pirenepina o la telenzepina son los más adecuados, porque no producen efectos adversos (taquicardia). Sin embargo, son mucho más eficaces los inhibidores H2 de la histamina (cimetidina, ranitidina, famotidina) y de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol) de la célula gástrica (Cap. 35).

2. Disminuyen la motilidad intestinal y de la vía biliar (tanto el tono como el peristaltismo), por lo que se emplean como espasmolíticos.

La escopolamina posee un mayor efecto intestinal que la atropina; sin embargo, ninguna es muy eficaz, a causa de su variable absorción por vía oral. Para potenciar su efecto se suelen asociar a espasmolíticos de acción directa y a analgésicos como la dipirona (Buscapina compositum®, por ejemplo).

3. Disminuyen el vaciado gástrico.

4. Disminuyen también el tono ureteral, por lo que se emplean en el cólico renal, aunque no son muy potentes.

5. Relajan el cuerpo vesical, por lo que dificultan la micción; están contraindicados en la hipertrrofia prostática.

Efectos oculares

1. Bloquean el esfínter del iris y producen midriasis, con parálisis de la acomodación (cicloplejía), visión borrosa y fotofobia.

Se emplean en exploraciones oculares para producir dilatación pupilar. Suelen ser de uso tópico, en forma de colirio. El ciclopentolato y la tropicamida son los derivados de uso más común en Oftalmología.

2. Además de los efectos adversos señalados, y a consecuencia de la midriasis, el ángulo irido-

corneal se hace más agudo, dificultando el drenaje del humor acuoso. Por ello puede producirse un aumento de la presión intraocular, lo que contraindica su uso en el glaucoma.

Efectos sobre el SNC

1. Disminuyen la actividad colinérgica de los centros extrapiramidales, por lo que se emplean en el tratamiento del Parkinson (véase el Cap. 16). Los fármacos más utilizados, entre otros, son el trihexifenidilo, la benzotropina y el biperideno.

2. La escopolamina produce, en dosis terapéuticas, somnolencia y sedación. Sin embargo, este efecto no se presenta con la atropina. En dosis altas, ambas pueden producir síntomas de excitación cerebral, como delirio.

3. Poseen una acción antiemética y antimareo (anticinetósica), por bloqueo de la estimulación colinérgica en los núcleos vestibulares.

Otros efectos adversos

De forma general, reducen la producción de secreciones, como las faríngeas, respiratorias, digestivas, el sudor y la saliva. Por ello, con el empleo de estos fármacos es constante la sequedad de boca. Si las dosis son altas, el paciente presenta una piel caliente, enrojecida y seca, e incluso hipertermia, por inhibición de la sudación. Este cuadro es más frecuente en los niños.

Cuando no se aplican en el tratamiento de la bradicardia, producen una importante taquicardia, y puede contraindicarse su empleo en los pacien-

tes con cardiopatías. Si es preciso utilizarlos, en estos enfermos se prefiere la escopolamina, que eleva menos la frecuencia cardíaca.

La excitación, las alucinaciones y el delirio aparecen cuando las dosis son muy altas. La fisostigmina, o eserina, que pertenece al grupo de las anticolinesterasas, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y puede aumentar la actividad colinérgica cerebral, disminuyendo los síntomas centrales, pero tiene muchos efectos adversos (Cap. 7).

Usos en anestesia (Cap. 15)

La disminución de las secreciones faríngeas, bronquiales y salivales, así como la taquicardia, que como se ha señalado anteriormente son efectos adversos, resultan útiles en la anestesia general. Para reducir las secreciones se emplea la atropina, lo que facilita la manipulación de la vía respiratoria durante la intubación y la ventilación.

Asimismo, al producir taquicardia, se contrarresta la bradicardia que puede causar la manipulación quirúrgica, el efecto directo de los fármacos anestésicos y la disminución de la actividad simpática en el paciente anestesiado.

Además, la acción broncodilatadora puede evitar los efectos contrarios debidos a algunos anestésicos.

Finalmente, la escopolamina, por su efecto sedante, puede potenciar la acción de otros fármacos en la medicación preanestésica.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

No debe olvidarse que el médico que dirija el tratamiento de la parada cardíaca pedirá con urgencia la administración de atropina en dosis altas (generalmente, 3 mg) una sola vez.

2.

Otra indicación urgente es la bradicardia sintomática, administrándose entre 0.6 y 1 mg de atropina por vía IV. Generalmente, la bradicardia es secundaria (p. ej., debido a hipoxia); la atropina sólo servirá

para mantener la frecuencia hasta que se corrija la causa.

3.

Debe avisarse a los pacientes a los que se administren colirios del grupo de los parasimpaticolíticos de que van a presentar fotofobia y parálisis de la acomodación.

4.

Buena parte de los fármacos espasmolíticos contienen espolamina o hioscina en su composición. La asociación con dipirona o metamizol es muy frecuente. La sequedad

de boca puede ser uno de los efectos secundarios más frecuentes.

5.

En la «descurarización», las anticolinesterasas reversibles se administran siempre acompañadas por 1 mg de atropina. También deberá utilizarse en la miastenia, si aparecen efectos adversos.

6.

En los varones de edad avanzada no debe olvidarse que los fármacos de este grupo dificultan la micción.

Símpaticomiméticos

DEFINICIÓN Y USOS

Los fármacos simpaticomiméticos son aquellos que estimulan los receptores adrenérgicos, produciendo efectos similares a la adrenalina y la norepinefrina.

Se denominan también fármacos adrenérgicos o catecolaminas, y se incluyen dentro del grupo de los fármacos vasoactivos, por su capacidad para modificar el tono vascular; algunos de ellos también se clasifican en el grupo de los fármacos inotrópicos, por producir un aumento de la contractilidad miocárdica.

Cada uno de estos fármacos tiene diferentes efectos, en función del tipo de receptores que estimulen de forma predominante. Por ejemplo, la metoxamina estimula de modo exclusivo los receptores α , y el salbutamol estimula fundamentalmente los receptores β_2 . Sin embargo, la mayor parte de ellos produce la estimulación de más de un receptor adrenérgico.

Son fármacos que se emplean en el tratamiento del shock y en la insuficiencia cardíaca refractaria o de difícil tratamiento. También son muy útiles en el tratamiento del broncoespasmo y de las contracciones uterinas en la amenaza de parto prematuro. Otros son de uso tópico y se utilizan como descongestionantes de la mucosa nasal.

Para el estudio de los fármacos de este grupo que se emplean en el shock y en la insuficiencia

cardíaca debe conocerse con cierto detalle la fisiopatología de estos síndromes, que se describen en el Capítulo 27.

En el Cuadro 9-1 se indica, de forma comparada y resumida, la intensidad de estimulación de cada uno de los receptores adrenérgicos, según los distintos simpaticomiméticos que se describen en el texto.

SIMPATICOMIMÉTICOS EMPLEADOS EN EL SHOCK Y EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En general, los fármacos utilizados en estos síndromes deben administrarse con monitorización continua del electrocardiograma, la tensión arterial, la presión venosa central o presión capilar pulmonar (PCP), el gasto cardíaco y la diuresis. En el Cuadro 9-2 se indican, de forma comparada, los efectos de los fármacos de este grupo de forma pormenorizada.

Noradrenalina o norepinefrina

Es el transmisor específico del sistema simpático. Produce una estimulación predominante de los receptores α , aunque también estimula ligeramente los β . Como consecuencia, aumenta las resistencias periféricas por vasoconstricción generalizada, con incremento de la tensión arterial. Por la

Cuadro 9-1
**COMPARACIÓN DE LA INTENSIDAD
DE ESTIMULACIÓN DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS
SOBRE LOS RECEPTORES**

	α	β_1	β_2
Noradrenalina	+++	+	-
Metoxamina	+++	-	-
Adrenalina	+++	++	++
Isoprenalina	-	+++	+++
Dopamina	++*	++*	+*
Dobutamina	\pm	+++	+
Terbutalina	-	\pm	++
Salbutamol	-	-	+++
Fenilefrina	++	-	-
Efedrina	+	+	+

* Dopamina en dosis bajas: predominio de la estimulación β .

Dopamina en dosis altas: predominio de la estimulación α .

misma razón, la poscarga aumenta, causando una disminución del gasto cardíaco y un aumento del consumo de oxígeno.

La frecuencia cardíaca no suele modificarse: el aumento de la tensión arterial reduce la taquicardia refleja y contrarresta el discreto efecto β_1 .

Por otra parte, el flujo renal disminuye por la intensa vasoconstricción producida.

Aunque es un fármaco de utilización restringida, por existir otros más idóneos, se emplea para contrarrestar la hipotensión durante la anestesia. También puede emplearse en situaciones de urgencia, en hipotensiones muy graves hasta que puedan tomarse otras medidas terapéuticas más adecuadas; por ejemplo, en los pacientes en shock hipovolémico con tensión arterial muy baja, hasta la correcta reposición del volumen plasmático. Si la hipotensión se prolonga, la vasoconstricción empeora la perfusión tisular y el fármaco debe sustituirse por otro con efectos más beneficiosos, como la dopamina.

En la actualidad, la principal indicación es el shock séptico hiperdinámico. En este caso, exis-

te una notable disminución de las resistencias periféricas y de la presión de perfusión tisular. La noradrenalina ha demostrado su eficacia a la hora de mejorar la tensión arterial y la perfusión tisular. En contra del conocimiento de años previos, hoy se estima que en este caso la noradrenalina es más eficaz que la dopamina. Recientemente se ha considerado que la asociación de noradrenalina con vasopresina (hormona que se estudia en el Cap. 38), mejora los resultados en el shock.

La duración de la acción de este fármaco es muy breve si se administra una dosis aislada, por lo que se utiliza en perfusión continua a través de un catéter central. Si se inyecta por vía periférica, puede producir necrosis local a causa de la intensa vasoconstricción.

Metoxamina

Es un estimulante α puro, con aplicaciones clínicas similares a la noradrenalina. Se emplea para el tratamiento de episodios de hipotensión como los mencionados en la anestesia por bloqueo local.

Cuadro 9-2
**COMPARACIÓN DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS
EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK
Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

	FRECUENCIA CARDÍACA	VASOCONSTRICCIÓN (estimulación α)	VASODILATACIÓN (estimulación β)	RESISTENCIAS PERIFÉRICAS	FLUJO RENAL Y MESENTÉRICO	GASTO CARDÍACO	TENSIÓN ARTERIAL	CONSUMO DE O_2	RIESGO DE ARRITMIAS
Adrenalina hasta 0.15 $\mu g/kg/min$	=	+	++	↓	=	↑	=	↑	↑
Adrenalina >0.2 $\mu g/kg/min$	↑	+++	++	↑	↓	↓	↑	↑↑	↑↑
Noradrenalina	=↑	+++	-	↑↑	↓	↓	↑↑	↑	-
Dopamina hasta 8 $\mu g/kg/min$	=	+	++	↓	↑↑↑	↑↑	=↓	=	↑
Dopamina >10 $\mu g/kg/min$	↑	+++	++	↑	↓	=	↑	↑	↑↑
Isoprenalina	↑↑↑	-	+++	↓↓	=	↑↑↑	=↓	↑↑↑	↑↑↑
Dobutamina	=	+	++	↓	=	↑↑↑	=	↑	↑
Metoxamina	=	+++	-	↑↑	↓	↓	↑↑	↑	-

(+): intensidad del efecto; (↑): aumento; (=): no hay modificación; (-): sin efecto; (↓): disminución.

También se utiliza en las crisis hipóxicas de las cardiopatías cianógenas (p. ej., en la tetralogía de Fallot). Cuando el infundíbulo de la arteria pulmonar se cierra, el flujo se interrumpe y se desencadena la crisis hipóxica; la metoxamina produce vasoconstricción periférica y, por ello, un aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo. Como consecuencia, aumenta el flujo de «izquierda a derecha» a través de la comunicación interventricular, incrementando el flujo a través de la arteria pulmonar. Se recupera la oxigenación (en parte) y mejora la hipoxia.

Adrenalina o epinefrina

Estimula tanto los receptores α como los β_1 y β_2 ; por ello, produce efectos relevantes en los vasos, el corazón, los bronquios y el útero.

1. Cuando las dosis son bajas (véase Cuadro 9-2), existe un cierto predominio β , de forma que la frecuencia cardíaca permanece sin variación, y es mayor la vasodilatación en el territorio muscular que la vasoconstricción de la piel y otras zonas, por lo que las resistencias periféricas disminuyen. Por esta razón y por el efecto inotrópico positivo, el gasto cardíaco aumenta. Sin em-

bargo, la tensión arterial permanece sin modificaciones o incluso desciende ligeramente.

Si las dosis son más altas ($>0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), el predominio es α . Se produce vasoconstricción (tanto de las arterias como de las venas) y aumentan las resistencias periféricas, de forma que, al incrementarse la poscarga, el gasto cardíaco disminuye, aunque la tensión arterial aumenta. Con estas dosis, el flujo renal y mesentérico disminuye apreciablemente, y la frecuencia cardíaca aumenta.

El consumo de oxígeno cardíaco aumenta al incrementarse la frecuencia cardíaca y la contractilidad, lo que puede desencadenar una crisis de angina de pecho en los pacientes con predisposición.

Basándose en los efectos mencionados, puede aplicarse en algún caso de shock, (como en el bajo gasto cardíaco tras cirugía cardíaca), sola o combinada con dobutamina o dopamina. Sin embargo, el margen terapéutico es muy corto, de forma que pequeñas elevaciones en la dosis producen efectos perjudiciales, como ya se ha comentado. Por tanto, en estos casos no es un fármaco de primera elección.

2. En el metabolismo, activa la glucogenólisis, elevando la glucemia; además, aumenta los ácidos grasos libres.

3. Por su efecto β_2 , produce broncodilatación. Todavía se utiliza por vía subcutánea para el tratamiento de las crisis asmáticas, pero en la actualidad existen fármacos β_2 puros que son preferibles por tener menos efectos adversos (véase el Cap. 28).

4. También tiene efecto relajante uterino, pero no se emplea en las contracciones uterinas en el útero grávido, ya que existen otros fármacos más eficaces, que se citan en el Capítulo 45.

5. Se emplea como fármaco de elección en la parada cardíaca, tanto en la asistolia como en la fibrilación ventricular o la disociación electromecánica. Un aumento de las resistencias periféricas eleva la presión diastólica aórtica, mejorando como consecuencia el flujo coronario. Éste es uno de los factores decisivos en la resolución de la parada cardíaca en cualquiera de sus formas de presentación. Las dosis empleadas son muy altas, de 1 mg, administrado por vía IV, que se repetirá cada pocos minutos si la reanimación cardiopulmonar (RCP) no es eficaz. Como ya se ha señalado anteriormente, en los enfermos que no se encuentren

en parada cardíaca las dosis son aproximadamente 100 veces más reducidas (véase el Cuadro 9-2). Si se emplean las primeras, se provocaría fibrilación ventricular.

La vía alternativa en la RCP, si no se dispone de la vía intravenosa, es la vía intratraqueal (en dosis más altas y diluyendo el fármaco en pocos mililitros de suero salino, para favorecer la absorción). Cuando la RCP se prolonga, pueden administrarse hasta 5 mg en una sola dosis, como última alternativa, aunque esta medida no parece reducir la mortalidad en el conjunto de los resultados de la RCP.

6. También es el fármaco de elección en las reacciones anafilácticas graves, porque reduce la liberación de mediadores (histamina, bradicininas, etc.), responsables, entre otros fenómenos, de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar, el edema o la broncoconstricción. Las reacciones anafilácticas graves que pueden producirse son: urticaria, edema de glotis, angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico. En estos casos, y entre otras medidas terapéuticas, la epinefrina se administra por vía IV, en dosis de 0.1 mg, que se repetirá a intervalos cortos de tiempo. Frecuentemente se mantiene hasta 24 horas o más en perfusión continua, y se acompaña de una infusión de volumen, antihistamínicos y glucocorticoides. En el interior de la cubierta del libro se describe el esquema de actuación de urgencia frente a estas reacciones alérgicas.

Entre los efectos adversos puede producir palpitaciones, arritmias por aumento de la excitabilidad, y dolor precordial o angina en pacientes con cardiopatía isquémica, por el aumento del consumo de oxígeno cardíaco. Además, no es infrecuente la aparición de cefalea, ansiedad, temblor y piloerección. Como sucede con el resto de los simpaticomiméticos con efecto β , produce temblor muscular.

Isoproterenol o isoprenalina

Es un simpaticomímético β puro. Es el inotrópico más potente del grupo y, además, produce vasodilatación (disminución de la poscarga). Por ambos efectos, el gasto cardíaco aumenta mucho. Sin embargo, en la misma medida que aumenta la contractilidad, por estimulación intensa de los recepto-

res β_1 , causa un importante aumento de la frecuencia cardíaca. Como consecuencia, se reduce apreciablemente el tiempo de llenado diastólico, con disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco, o al menos no se eleva todo lo esperado.

Este inconveniente no permite su utilización en el tratamiento del shock y la insuficiencia cardíaca, porque los pacientes están previamente taquicárdicos y la frecuencia se elevará todavía más hasta valores críticos.

En la práctica, se emplea con precaución en el bloqueo auriculoventricular (AV) completo, para aumentar la frecuencia ventricular hasta que se implante un marcapasos. Sin embargo, incrementa el riesgo de causar una angina de pecho; debe recordarse que la mayoría de los enfermos que sufren bloqueo AV tienen una enfermedad coronaria, por lo que no se debe utilizar hasta que la frecuencia cardíaca sea tan baja como para producir un bajo gasto cardíaco.

Durante la perfusión de este fármaco se puede necesitar aporte de volumen (expansores del plasma) para aumentar la precarga, que disminuye por el efecto vasodilatador.

A pesar de su importante efecto broncodilatador y relajante uterino, no se utiliza en el asma ni en la amenaza de parto prematuro, a causa de sus efectos adversos.

Como se ha señalado, la isoprenalina debe evitarse en los pacientes con cardiopatía isquémica porque, al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad, produce un importante incremento del consumo de oxígeno miocárdico. Por ello, puede causar angina de pecho o ampliar el área del infarto agudo de miocardio.

Otros efectos adversos son: palpitaciones, temblor, sensación de sofoco, sudación y cefalea.

Se administra en perfusión continua, modificando la dosis según la respuesta, con una estrecha monitorización cardíaca, en dosis iniciales de 0.5 a 10 $\mu\text{g}/\text{min}$, con elevaciones paulatinas hasta obtener respuesta.

Dopamina

Junto a la dobutamina, como alternativa, es el fármaco más utilizado en el tratamiento del shock de cualquier naturaleza y de la insuficiencia cardíaca refractaria.

Es precursor de la noradrenalina y sus efectos varían en función de las dosis. Si éstas son inferiores a 8 $\mu\text{g}/\text{min}$, tiene efectos predominantemente β , mientras que si superan los 10 $\mu\text{g}/\text{min}$, el efecto a predominancia sobre el β .

1. En dosis muy bajas (2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), produce vasodilatación del área renal y mesentérica, por estimulación de unos receptores específicos denominados dopaminérgicos. Esta propiedad es exclusiva de la dopamina entre todos los simpaticomiméticos. En estas dosis, la dopamina aumenta el flujo plasmático renal, el filtrado glomerular y la eliminación renal de sodio, de forma que favorece la diuresis; por ello, se utiliza en la insuficiencia renal aguda (frecuente complicación en los estados de shock), asociada a los diuréticos, para conservar la diuresis, retrasando o evitando la diálisis.

Al aumentar el flujo mesentérico, preserva la barrera intestinal y evita el paso de gérmenes a la sangre cuando existe hipoperfusión e isquemia intestinal.

Los dos efectos anteriormente mencionados son de dudosa relevancia clínica aunque hayan sido demostrados experimentalmente. Por otra parte, la estimulación de los receptores dopaminérgicos parece ser muy limitada en el tiempo. No puede recomendarse su uso para incrementar la diuresis en la insuficiencia renal aguda, excepto si existe shock asociado.

2. En dosis bajas, de entre 3 y 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la frecuencia cardíaca se modifica poco y el efecto vasodilatador predomina sobre el vasoconstrictor, con lo que disminuyen las resistencias periféricas. El efecto inotrópico es importante, por lo que el gasto cardíaco aumenta sensiblemente, aunque la tensión arterial varíe poco.

3. En dosis altas (>10 $\mu\text{g}/\text{min}$): la taquicardia es apreciable y se produce una vasoconstricción generalizada, con lo que aumentan las resistencias periféricas. Como consecuencia de la elevación de la poscarga, el gasto cardíaco acaba disminuyendo, aunque la contractilidad haya aumentado. Debido a la vasoconstricción, la tensión arterial se eleva, pero la perfusión tisular disminuye, desapareciendo el efecto vaso dilatador beneficioso en el flujo renal y mesentérico.

Este fármaco está indicado fundamentalmente en el tratamiento del shock, pero también en la insuficiencia cardíaca. Se administra en perfusión continua, con incrementos paulatinos y un estrecho control para comprobar sus efectos. En el shock séptico, pueden alcanzarse dosis muy elevadas, donde, entre otras acciones, se pretende conseguir una adecuada presión de perfusión tisular produciendo vasoconstricción. Como ya se ha mencionado, se estima que la noradrenalina es más eficaz en el shock séptico hiperdinámico; sin embargo, la dopamina parece más adecuada cuando el shock es hipodinámico o con bajo gasto cardíaco.

Los efectos adversos son semejantes a los de otros fármacos del grupo, aunque menos frecuentes. Debido al aumento del consumo de oxígeno, puede producir angina de pecho; en dosis altas, causa taquicardia, y existe riesgo de que se produzcan arritmias por aumento de la excitabilidad.

Dobutamina

Estimula fundamentalmente los receptores β_1 . Produce un notable aumento de la fuerza contráctil, pero poco o ningún incremento de la frecuencia cardíaca. El efecto que predomina es el vasodilatador, por lo que disminuye la poscarga. El resultado es un aumento del gasto cardíaco superior que el que produce la dopamina. La tensión arterial varía muy poco. La presión capilar pulmonar disminuye considerablemente por la mejora del gasto cardíaco y la vasodilatación venosa (reducción de la precarga).

No tiene ningún efecto beneficioso directo sobre el flujo renal y mesentérico.

Al revés que la dopamina, la dobutamina está más indicada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (porque disminuye mucho la precarga y reduce el edema pulmonar) que en el del shock (ya que, si la tensión arterial es muy baja, la dobutamina puede disminuirla).

La dobutamina como inotrópico y la noradrenalina como vasoconstrictor es una asociación frecuente en el tratamiento del shock séptico, en sustitución de la dopamina.

Por otra parte, al elevar poco la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno miocárdico no au-

menta excesivamente, por lo que puede utilizarse en los enfermos con afección coronaria.

Los efectos adversos son semejantes a los de la dopamina, y las dosis habituales son de 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

SÍMPATICOMIMÉTICOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO

Todos los fármacos utilizados en el tratamiento del broncoespasmo han sido sintetizados con el objetivo de conseguir un efecto β_2 exclusivo. Sin embargo, sólo algunos de ellos, y con limitaciones, pueden ser considerados estimulantes exclusivos de este receptor: terbutalina, salbutamol, fenoterol, bambuterol, formoterol y salmeterol. Todos resisten la acción de la MAO, por lo que pueden administrarse por vía oral y tienen una duración mayor que el resto de los simpaticomiméticos.

La descripción de estos fármacos se realiza en el Capítulo 28.

SÍMPATICOMIMÉTICOS EMPLEADOS COMO DESCONGESTIONANTES DE MUCOSAS (VASOCONSTRICTORES NASALES)

Efedrina-pseudoefedrina

Es un estimulante de los receptores α y β . Los efectos son similares a los de la adrenalina, pero con una duración más prolongada. Entre otras acciones, produce vasoconstricción de las mucosas. Se emplea como descongestionante nasal administrado por vía sistémica (oral) en asociación con otros fármacos, en preparados comerciales «antigripales».

Tiene la ventaja de no producir efecto rebote, a diferencia de los vasoconstrictores administrados por vía nasal, pero los efectos adversos son similares a los de la adrenalina. Además, produce estimulación central, aunque con menos intensidad que la anfetamina, que produce insomnio.

No parece muy adecuado el uso de antígrípales con efedrina, porque su acción vasoconstrictora sistémica puede provocar efectos adversos en

pacientes predispuestos (p. ej., pacientes con enfermedades coronarias).

Descongestionantes nasales tópicos (fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tramazolina)

Son fármacos estimulantes α . Producen vasoconstricción y se utilizan exclusivamente como descongestionantes nasales por vía tópica.

No producen efectos generales, aunque la absorción por las mucosas en los niños pequeños puede causar una vasoconstricción generalizada.

Pueden ocasionar efecto rebote por vasodilatación cuando se suspende la administración; esto causa una nueva obstrucción, por lo que se continúa con el uso del fármaco. Si esta situación se prolonga, puede producirse una rinitis farmacológica, perpetuando la sintomatología. Como precaución, se recomienda emplearlos durante cortos períodos, tres días, por ejemplo.

TRATAMIENTO DE LAS RINITIS

La rinitis alérgica se observa en el 20 % de la población. Se caracteriza por obstrucción nasal, rinorrea con líquido claro y limpio, picor de nariz y ojos, lagrimeo y frecuentes estornudos. En el exudado nasal se encuentran eosinófilos. La prevención y el tratamiento consiste en evitar la exposición al polen y otros alérgenos; los glucocor-

ticoides tópicos por vía nasal son muy eficaces, junto con los antihistamínicos, los vasoconstrictores tópicos locales y el cromoglicato.

La rinitis idiopática no está producida por ningún mecanismo alérgico, sino por irritantes inespecíficos como la contaminación, el frío o la escasa humedad. Predomina la rinorrea y la congestión de las mucosas. En el exudado no se observan eosinófilos ni síntomas característicos de la rinitis alérgica.

La rinitis farmacológica, como ya se ha mencionado, se debe al efecto rebote al retirar los vasoconstrictores tópicos. Ello obliga a elevar las dosis, lo que crea un círculo vicioso. La supresión de los vasoconstrictores tópicos es imprescindible. Los glucocorticoides tópicos aceleran la recuperación, que puede tardar hasta un año. Los lavados con suero salino ayudan en el tratamiento.

Finalmente la rinitis atronca se observa en pacientes ancianos que presentan costras duras y mal olor, con una atrofia progresiva de la mucosa. Los antibióticos tópicos y los lavados con una solución de cloruro sódico constituyen el tratamiento más eficaz.

SIMPATICOMIMÉTICOS RELAJANTES UTERINOS

La ritodrina y otros fármacos se describen en el Capítulo 45.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Todos Los fármacos de este grupo que se emplean en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el shock se administran en perfusión continua, con una estrecha monitorización y, generalmente, en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los efectos adversos acompañan a los terapéuticos: taquicardia, hipotensión o hipertensión, e hipoperfusión periférica. No debe olvidarse que todos aumentan el consumo de oxígeno miocárdico, pudiendo causar una angina de pecho. Algunos incrementan también la excitabilidad, de forma que producen arritmias.

2.

Los efectos beneficiosos se obtienen modificando continuamente la dosis, de acuerdo con los efectos apreciados por la monitorización sobre la tensión arterial, la presión capilar pulmonar, la diuresis, etc.

3.

Los vasoconstrictores nasales, si se usan durante mucho tiempo en un tratamiento prolongado, pueden causar un cierto grado de dependencia y, a largo plazo, rinitis farmacológica.

4.

La adrenalina se administra en dosis elevadas y repetidamente en la parada cardíaca, tanto en la asistolia como en

la fibrilación ventricular o la disociación electromecánica. En esta situación de máxima urgencia, debe estar prevista su utilización.

5.

Este mismo fármaco también se emplea con urgencia en las reacciones anafilácticas, a menudo desencadenadas por fármacos. El personal de enfermería suele ser el que detecta e inicia el tratamiento en estas situaciones. Con frecuencia se producen fuera del ámbito hospitalario, donde no se dispone de ayuda. Debe actuar rápidamente y en solitario, por lo que es preciso conocer bien los efectos de la adrenalina, Los glucocortoides y los antihistamínicos.

CAPÍTULO 10

Bloqueantes adrenérgicos

BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES α (ALFABLOQUEANTES)

Son fármacos simpaticolíticos, porque bloquean los receptores adrenérgicos α ; disminuyen apreciablemente la actividad simpática. Producen vasodilatación, por lo que pueden emplearse en el tratamiento de la hipertensión, así como en la insuficiencia cardíaca y el shock, al reducir la poscarga.

En este capítulo se describen los empleados en el tratamiento del feocromocitoma. También se estudian, como grupo, en el tratamiento de la hipertensión (Cap. 26).

El feocromocitoma es un tumor de células cromafines de la médula suprarrenal que produce adrenalina y noradrenalina. La liberación a la circulación de catecolaminas en cantidades elevadas es responsable de la principal manifestación clínica, la hipertensión, frecuentemente en forma de crisis por intensa vasoconstricción.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor; sin embargo, la manipulación del mismo durante el acto quirúrgico causa una masiva liberación de catecolaminas, desencadenando graves crisis hipertensivas y arritmias. Para evitarlo, es preciso realizar un tratamiento preoperatorio no inferior a dos semanas con bloqueantes de los receptores α y β , a fin de atenuar los efectos de las catecolaminas.

Fenoxibenzamina

Causa una vasodilatación prolongada debido a que bloquea los receptores α , fijándose a ellos persistentemente. Se evitan así las crisis hipertensivas que se desencadenan por la manipulación del tumor. La vía de administración es la vía oral.

Fentolamina

Se utiliza por vía intravenosa cuando no se ha alcanzado un bloqueo suficiente por vía oral con el fármaco anterior.

Como efectos secundarios puede producir hipotensión y taquicardia.

Prazosina

También se ha empleado en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma. Tiene el inconveniente de que posee una acción más corta que la fenoxibenzamina, por lo que resulta más difícil conseguir el bloqueo α , pero tiene la ventaja de que apenas produce taquicardia refleja. Causa tanto vasodilatación arterial (reducción de la poscarga) como venosa (reducción de la precarga). Se utiliza mucho más en el tratamiento de la hipertensión de otras etiologías y en la insuficiencia cardíaca (Cap. 26).

Suele producir, habitualmente, hipotensión postural en la primera dosis de prueba, no repitiéndose posteriormente.

Otros fármacos del mismo grupo, como la terazosina y la doxazosina, no se han probado en el feocromocitoma.

La doxazosina se utiliza también para el tratamiento de la hipertrofia benigna, y la hipotensión postural es menos acusada.

BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES β (BETABLOQUEANTES)

Mecanismo de acción

Los fármacos de este grupo tienen una actividad simpaticolítica, porque producen el bloqueo o antagonismo competitivo de los receptores adrenérgicos β .

Sobre el miocardio

Al interrumpir la actividad de los receptores β , producen una disminución de la contractilidad miocárdica (inotropismo negativo), ocasionando una disminución del volumen sistólico; además, reducen la frecuencia cardíaca. Como consecuencia de estos dos efectos, se produce una disminución del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico.

Asimismo, hacen que la velocidad de conducción miocárdica sea más lenta.

Sobre el flujo coronario

Suprinen la vasodilatación debida a la estimulación de los receptores β , manteniéndose sólo el estímulo α , por lo que, en principio, el flujo coronario disminuye. Sin embargo, parece que hay una redistribución del flujo desde el epicardio hacia el endocardio. Además, aumentan el flujo en las áreas isquémicas, disminuyendo en las zonas no isquémicas, por lo que, en conjunto, el flujo coronario mejora. En buena parte, esta mejora del flujo se debe al incremento del tiempo diastólico causado por la bradicardia, que permite una mejor perfusión coronaria.

Sobre los vasos

Al desaparecer el efecto β también desaparece la vasodilatación de las áreas musculares, por lo que se produce un incremento de las resistencias periféricas. Por otro lado, producen una disminución de la liberación de renina.

Fuera del sistema cardiovascular

Al bloquear los receptores β_2 favorecen el broncoespasmo en los enfermos predisponentes. Puede producirse hipoglucemia en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, porque los betabloqueantes reducen la salida de glucosa desde el hígado.

Clasificación

Se subdividen en betabloqueantes *no cardioselectivos* (propranolol, oxprenolol, labetalol, sotalol, nadolol y carvedilol) y *cardioselectivos* (atenolol, metoprolol, acebutolol, celiprolol, bisoprolol y esmolol). En el Cuadro 10-1 se señalan las propiedades de cada uno de ellos.

Cardioselectividad

Bloquean solamente los receptores β_1 , de forma que la vasodilatación muscular no se produce, ni tampoco aparece broncoespasmo. Sin embargo, la cardioselectividad es relativa y depende de la dosis, de forma que cuando es alta, bloquean por igual los receptores β_1 y los β_2 . No hay seguridad de que se puedan evitar los efectos adversos debidos al bloqueo β_2 .

Actividad simpática intrínseca

Algunos fármacos del grupo tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Son agonistas-antagonistas, aunque predomina el efecto antagonista. Por lo tanto, a la vez que bloquean, producen una débil estimulación simpática. Así, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye poco, pero se reduce apreciablemente la taquicardia mediada por el ejercicio. Asimismo, la disminución de la contractilidad y de la velocidad de conducción es menor. El celiprolol y el acebuterol son los que menor bradicardia producen y los que menos influyen en la contractilidad y en la conducción.

Efecto vasodilatador

El celiprolol y el acebutolol poseen un efecto vasodilatador por su actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Al estimular los receptores β_2 , disminuyen las resistencias en los vasos del músculo esquelético.

El labetalol y el carvedilol son vasodilatadores porque también producen bloqueo α , de forma que

Cuadro 10-1

FÁRMACOS BETABLOQUEANTES

NO CARDIOSELECTIVOS

	efecto β_1 y β_2	SEMIVIDA (horas)	DOSIS/ DÍA	BHE	PARTICULARIDADES	INDICACIONES
	ASI					
Propranolol	-	4	4	+	Puede utilizarse por vía IV Precaución por esa vía (1-5 mg)	Angina, HTA, arritmias
Oxprenolol	++	2	3	+		Angina
Labetalol	-	6	3	?	Alfabloqueante IV para crisis hipertensiva	HTA
Sotalol	-	15	1	-	Antiarrítmico del grupo III	Arritmias
Nadolol	-	24	1	-		Angina, HTA
Carvedilol	-	7	2	+	Ligero efecto alfabloqueante	Angina, HTA Insf. cardíaca

CARDIOSELECTIVOS

efecto β_1 predominante
(menos efectos extracardíacos)

Atenolol	-	8	1 ó 2	-	Sin efectos centrales Dosificación cómoda	Angina, HTA
Metoprolol	-	5	2 ó 3	±		Angina, HTA Insf. cardíaca
Acebutolol	++	4	1 ó 2	±		Angina, HTA
Celiprolol	+ β_2	4	1	±	Efecto vasodilatador (β_2)	Angina, HTA
Bisoprolol	-	12	1	±		Angina, HTA Insf. cardíaca
Esmolol	-	9 min	-		Sólo vía IV	Tratamiento agudo de arritmias IAM: — reducción del tamaño — disminución de la actividad simpática

ASI: actividad simpática intrínseca.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

las resistencias periféricas vasculares descienden. El labetalol es más potente que el segundo y está comercializado para su administración IV en las crisis hipertensivas.

Esmolol

Tiene una semivida de nueve minutos; por vía intravenosa, produce un efecto inmediato y de corta duración. Se emplea cuando el tratamiento es urgente (arritmias graves) o cuando existe el riesgo de que se produzca una insuficiencia cardíaca o bloqueo AV. Si esto ocurre, el efecto desaparece rápidamente al interrumpir la perfusión del fármaco.

Indicaciones

Los fármacos de este grupo están indicados fundamentalmente en el tratamiento de la hiperten-

sión arterial, de la cardiopatía isquémica y de las arritmias. Aunque con menos frecuencia, se emplean también con éxito en otras cardiopatías distintas de la isquémica, en la insuficiencia cardíaca crónica, el feocromocitoma, el aneurisma disecante de aorta, el hipertiroidismo, la ansiedad y la migraña. A continuación se señalan los mecanismos de acción concretos de cada una de las indicaciones, así como los fármacos más adecuados.

Hipertensión arterial

No se conocen con exactitud todos los mecanismos por los cuales los betabloqueantes son eficaces para el tratamiento de la hipertensión.

Sí se sabe que disminuyen el gasto cardíaco (disminución de la contractilidad y la frecuencia cardíaca), reduciendo, por esta razón, la tensión

Cuadro 10-2

DOSIFICACIÓN HABITUAL DE FÁRMACOS BETABLOQUEANTES

NO CARDIOSELECTIVOS

Propanolol (Sumial®)	120-240 mg/día (en 4 dosis) IV: 1-5 mg (de mg en mg)
Oxprenolol (Trasicor®)	80-320 mg/día (en 1 dosis)
Labetalol (Trandate®)	300-600 mg/día (en 3 dosis) IV: 1-2 mg/kg en crisis hipertensiva
Sotalol (Sotapor®)	80-480 mg/día (en 1 dosis) IV: 10-20 mg/kg en arritmias
Nadolol (Solgol®)	80-240 mg/día (en 4 dosis)
Carvedilol (Coropres®)	25-50 mg/día (en 2 dosis)

CARDIOSELECTIVOS

Atenolol (Ternomín®)	50-200 mg/día (en 1-2 dosis)
Metoprolol (Lopresor®)	50-400 mg/día (en 2-3 dosis)
Acebutolol (Sectral®)	400-1200 mg/día (en 2-3 dosis)
Celiprolol (Cardem®)	400 mg/día (en 1 dosis)
Bisoprolol (Emconcor®)	25-100 mg/día (en 1-2 dosis)
Esmolol (Brevibloc®)	Dosis inicial: 1 mg/kg en 30 s IV: 150 µg/min si es necesario

arterial. No obstante, en conjunto y en mayor o menor grado, por acción refleja o por bloqueo β_2 , aumentan las resistencias periféricas vasculares. Este efecto parece menos relevante que el descenso del gasto cardíaco. Por lo tanto, el producto del gasto cardíaco por las resistencias periféricas disminuye con los betabloqueantes, es decir, la tensión arterial desciende.

Cuando la hipertensión cursa con una renina elevada, los betabloqueantes disminuyen su liberación, reduciendo el efecto hipertensor y la producción de aldosterona (con disminución del volumen plasmático).

También afectan al centro vasomotor, reduciendo el tono simpático.

En el tratamiento de la hipertensión se emplean con éxito betabloqueantes no cardioselectivos, como el propranolol. Sin embargo, otros fármacos del grupo pueden ser más ventajosos. El labetalol bloquea también los receptores α , lo que disminuye las resistencias periféricas vasculares. Además, al bloquear la vasoconstricción evita también el efecto reflejo de hiperestimulación simpática que se sucede a la reducción de la tensión arterial. Es, por tanto, el hipotensor más potente del grupo a causa de estas propiedades vasodilatadoras asociadas. El carvedilol tiene también efectos similares, pero no está comercializado por vía intravenosa para el tratamiento urgente.

Los fármacos que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) (celiprolol y acebutolol) producen un efecto agonista β y, por tanto, adicionalmente, vasodilatación.

Asimismo, los cardioselectivos (atenolol) pueden ser más eficaces porque no afectan a los receptores β_2 y se mantiene la vasodilatación muscular, modificándose poco las resistencias periféricas. Por otra parte, los efectos secundarios, como el broncoespasmo, la frialdad de las extremidades y el empeoramiento de la claudicación intermitente, se producen con menor frecuencia o no se producen.

Los betabloqueantes se emplean frecuentemente en la hipertensión esencial. Sin embargo, se prefieren los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o los calcioantagonistas, porque los pacientes parecen que disfrutan de una mejor calidad de vida (menor fatiga, depresión,

reducción de la capacidad de ejercicio y disfunción sexual). Este extremo no ha sido confirmado mediante ensayos clínicos (Cap. 26).

Cardiopatía isquémica

La acción de estos fármacos disminuye la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Como consecuencia, el gasto cardíaco también se reduce, lo que produce una sustancial disminución del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico.

Por otra parte, los betabloqueantes producen un aumento de las resistencias coronarias al bloquear los receptores β_2 , sin modificar el efecto vasoconstrictor α . Sin embargo, causan una redistribución del flujo hacia el subendocardio y áreas isquémicas. Por otro lado, la reducción de la frecuencia cardíaca aumenta el tiempo diastólico, mejorando así el flujo coronario (Cap. 25).

El resultado final es una disminución de la demanda de oxígeno y una mejor perfusión coronaria.

Como en otras indicaciones, la administración debe realizarse con incrementos progresivos hasta alcanzar la dosis adecuada. En la cardiopatía isquémica la retirada del fármaco, en el caso de que fuera necesario, debe hacerse gradualmente. Si la interrupción es brusca, puede producirse un rápido incremento de la actividad simpática por liberación o desbloqueo de los receptores β . Como consecuencia, puede causarse angina de pecho, infarto agudo de miocardio o muerte súbita, incluso en pacientes de los que no se sabía padecían cardiopatías isquémicas.

Angina de esfuerzo

El betabloqueante es el fármaco de elección en la angina de esfuerzo, asociada o no a nitratos, porque la demanda cardíaca durante el ejercicio disminuye por la acción de estos fármacos.

Angina inestable

También se emplea en la angina inestable, sobre todo cuando existe taquicardia o hipertensión, o ambas. Despues del tratamiento con nitratos, ácido acetilsalicílico y heparina, se administran los betabloqueantes por vía intravenosa u oral, según la urgencia.

No deben utilizarse en la angina variante o de Prinzmetal, porque pueden exacerbar el vasoespasmo, especialmente los no cardioselectivos; al bloquear los receptores β_2 , existe un predominio α , vasoconstrictor. En estos casos es preferible emplear antagonistas del calcio.

Infarto agudo de miocardio (IAM)

Se ha demostrado la eficacia de estos fármacos cuando se administran precozmente por vía intravenosa, en las primeras seis horas del IAM, ya que disminuyen la incidencia de fibrilación ventricular y de rotura cardíaca, así como el tamaño del infarto, y modifican la remodelación del ventrículo mejorando su función.

También reducen la mortalidad a largo plazo en los pacientes que han sufrido IAM. Por lo tanto, se administran indefinidamente por vía oral a todos los pacientes en los que no haya contraindicación, para la prevención de la muerte súbita y el reinfarto.

Particularmente, se emplean cuando el enfermo presenta hipertensión, taquicardia o hiperactividad adrenérgica. Están también indicados en el angor postinfarto, un caso particular de angina inestable.

Sin embargo, se utilizan mucho menos de lo recomendado y en dosis demasiado bajas, por un miedo desproporcionado a los efectos adversos. En todo caso, salvo contraindicación, los enfermos con infarto agudo de miocardio deben tratarse con betabloqueantes antes de las primeras veinticuatro horas.

Precozmente, por vía intravenosa, se ha empleado el propranolol, pero el esmolol, de semivida muy corta, tiene la ventaja de que el efecto desaparece de forma inmediata al interrumpir la perfusión cuando se produce algún efecto adverso grave.

Otras cardiopatías

En la tetralogía de Fallot y la estenosis pulmonar pueden reducir la obstrucción en el infundíbulo del ventrículo derecho hipertrofiado.

En la miocardiopatía hipertrófica, mejoran la distensibilidad aumentando el llenado diastólico.

También son útiles en la hipertrofia ventricular izquierda de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca

Aunque los betabloqueantes tienen un efecto inotrópico negativo, su empleo en la insuficiencia cardíaca crónica produce una mejora de los síntomas y de la supervivencia. Un metaanálisis realizado sobre 21 ensayos clínicos, muestra que los betabloqueantes (especialmente el carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol), en enfermos con insuficiencia cardíaca crónica moderada, mejoran la función ventricular y, por tanto, los síntomas, y reducen la mortalidad. Estos efectos se producen tanto en la insuficiencia cardíaca de origen isquémico como en la debida a otras causas. Sin embargo, los resultados son mejores en la miocardiopatía dilatada.

Sólo en un 6 % de los enfermos en estas condiciones la insuficiencia cardíaca puede empeorar. Durante las primeras semanas de tratamiento, puede producirse un empeoramiento de los síntomas cuando la insuficiencia cardíaca es grave, por lo que se recomienda comenzar con dosis bajas, incrementándolas lentamente. Transcurridas de 2 a 10 semanas de tratamiento, la mejoría es incluso superior a la que se observa en grados moderados de la enfermedad.

El mecanismo es múltiple. Entre otros efectos, parece recuperarse la sensibilidad de los receptores, perdida frente a un exceso de catecolaminas circulantes en la insuficiencia cardíaca, lo que aumentaría el inotropismo. También parece que reduce la actividad simpática, excesiva en esta enfermedad.

Arritmias

Se usan como antiarrítmicos (grupo II; Cap. 24) porque producen bradicardia (por disminución del automatismo) y un aumento del tiempo de conducción en el nódulo AV, así como una disminución de la excitabilidad miocárdica.

Están indicados, fundamentalmente, en el tratamiento de las arritmias por aumento de catecolaminas circulantes. Se emplean para las taquiarritmias supraventriculares, como la fibrilación y el *flutter* (aleteo) auriculares, y en la taquicardia auricular paroxística. También se utilizan en las arritmias supraventriculares producidas por intoxicación digitalítica y en las ventriculares, cuando fracasan otros fármacos.

Todos los betabloqueantes poseen las mismas propiedades antiarrítmicas, y en dosis más bajas que las precisas para obtener el efecto antianginoso. Sin embargo, en este caso los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) pueden resultar menos eficaces. El propranolol se emplea en esta indicación, y está disponible por vía oral e intravenosa.

Para el tratamiento urgente, el esmolol por vía IV es la alternativa más adecuada.

Tan sólo el sotalol incorpora, además, el efecto antiarrítmico del grupo III (prolonga el potencial de acción y retrasa la repolarización). Posee una duración más corta que la amiodarona, con muchos menos efectos secundarios, y es algo menos eficaz. Se emplea de modo exclusivo como antiarrítmico, y se clasifica, como ya se ha indicado, en el grupo III. Se detalla en el Capítulo 24.

Debe tenerse en cuenta que muchas arritmias se producen en el seno de otras cardiopatías, y que los betabloqueantes producen depresión de la contractilidad miocárdica, pudiendo descompensar la insuficiencia cardíaca (especialmente si se emplean por vía intravenosa).

Feocromocitoma

En este caso, los betabloqueantes se utilizan, como ya se ha comentado, como medicación preoperatoria. Deben administrarse asociados a alfabloqueantes; de lo contrario, las elevaciones tensionales serían mayores, al estar bloqueado el efecto vasodilatador muscular que causa el estímulo β_2 . La asociación de la fenoxibenzamina y el betabloqueante, en semanas anteriores, consigue el bloqueo α y β , y evita la aparición de crisis hipertensivas y arritmias graves durante la manipulación quirúrgica del tumor, en la que la liberación de hormonas puede ser masiva.

Aneurisma disecante

La progresión del aneurisma disecante depende de la tensión arterial y de la velocidad de ascenso de la onda de pulso. En el tratamiento médico de esta afección se emplea un vasodilatador y un betabloqueante, ya que éste disminuye la velocidad de ascenso de la onda (el «golpe» de la sangre impulsada sobre el aneurisma es progresivo, «menos brusco»).

Hipertiroidismo

Son fármacos de primera elección en la crisis tirotóxica porque reducen la taquicardia u otras arritmias, al bloquear la hiperactividad adrenérgica. El más indicado es el propranolol o alguno que no posea ASI, ya que en estos casos uno de los objetivos es el control de la frecuencia cardíaca.

Ansiedad

Mediante la disminución de la actividad simpática reducen los síntomas vegetativos de la ansiedad (palpitación, taquicardia y temblor), sin producir sedación ni disminuir el estado de alerta, y sin interferir con los antidepresivos u otros psicofármacos. En esta indicación, el atenolol parece ser más eficaz que el propranolol, pero ambos son útiles en la deshabituación alcohólica.

Migraña

El efecto beneficioso en el tratamiento de la migraña parece deberse al aumento de las resistencias periféricas en los vasos cerebrales, al bloquear el efecto β , manteniéndose el efecto α . La acción es sólo profiláctica; en el ataque de migraña no son de utilidad. Su efecto no incluye acciones secundarias centrales, aunque sí periféricas.

Efectos secundarios y contraindicaciones

1. Exageración de los efectos terapéuticos cardíacos: bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca, por disminución de la función sistólica ventricular (Cap. 27).

2. Contracción del músculo liso: broncoespasmo, frialdad de extremidades, claudicación intermitente y aparición del fenómeno de Reynaud.

3. Efectos centrales: insomnio o trastornos del sueño (pesadillas), fatiga, depresión y disminución de la libido.

4. Alteraciones metabólicas: enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en la diabetes insulinodependiente, con retraso en la recuperación de la glucemia. Además, hipertrigliceridemia y disminución de las HDL-colesterol.

Por tanto, deben administrarse con precaución en aquellos pacientes que presenten bradicardia, diabetes insulinodependiente, insuficiencia cardíaca avanzada y enfermedad vascular periférica. Están contraindicados en el asma, en el bloqueo AV y en la insuficiencia cardíaca descompensada.

Tampoco deben asociarse al verapamilo, ya que potencian el efecto depresor de la contractilidad y de la conducción miocárdica. Fármacos como el diltiazem, la digoxina y otros antiarrítmicos deben asociarse con precaución a los betabloqueantes, porque favorecen el bloqueo AV.

Elección del betabloqueante

Cardioselectividad

Aunque puede emplearse cualquiera de los comercializados, suelen preferirse los cardioselectivos, y el atenolol parece ser el más cardioselectivo. Se utiliza en pacientes con asma y bronconeumopatía crónica obstructiva, para evitar la reagudización de estas patologías, aunque en estos enfermos ningún betabloqueante es completamente seguro. En la enfermedad vascular periférica y en la diabetes insulinodependiente, los agentes cardioselectivos producen también menos efectos secundarios.

El atenolol es uno de los fármacos más empleados: en primer lugar, por su cardioselectividad; además, porque su acción es lo suficientemente prolongada como para que se pueda dosificar cada 24 horas, y tiene muy pocos efectos secundarios; al no ser liposoluble, atraviesa mal la barrera hematoencefálica (BHE) y no provoca efectos centrales.

Cuando el paciente no presenta otras enfermedades que el betabloqueante pueda agravar, no hay inconveniente en utilizar los no cardioselectivos.

Actividad simpática intrínseca (ASI)

Como se ha señalado anteriormente, los fármacos con esta propiedad se emplean en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, para que la depresión miocárdica sea menor, aunque el riesgo de agravamiento existe. También se utilizan cuando la fre-

cuencia cardíaca basal es baja. En el asma, en la enfermedad pulmonar crónica o en la enfermedad vascular periférica son más adecuados que los que carecen de actividad ASI, porque estimulan los receptores β_2 . No obstante, al igual que los cardioselectivos, tampoco eliminan el riesgo por completo.

El celiprolol es un fármaco cardioselectivo y β_2 estimulante; en teoría, es un betabloqueante muy seguro, porque la disminución del gasto cardíaco se compensa con la reducción de la poscarga debido a la estimulación β_2 y, al menos en teoría, no debe causar broncoespasmo ni hipoperfusión periférica.

Betablockantes vasodilatadores

El labetalol y el carvedilol poseen un efecto alfabloqueante. Son, por tanto, muy útiles para la hipertensión. En dosis altas pueden producir hipotensión.

Función renal

En la insuficiencia renal grave, las dosis deben reducirse.

Duración del efecto (Cuadro 10-1) Aunque la semivida de casi todos estos fármacos es reducida, cuando se satura la enzima que los metaboliza en el hígado, aumenta mucho la duración. Por ello, en la hipertensión, pueden administrarse más distanciadamente. Por ejemplo, el propranolol puede administrarse en 1 ó 2 dosis diarias. Sin embargo, en la angina es recomendable su empleo cada seis horas, para asegurarse los niveles adecuados.

Como ya se ha señalado, el atenolol puede administrarse en una sola dosis diaria, resultando más cómodo para el paciente que deba seguir un tratamiento prolongado.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Los betabloqueantes son fármacos con efectos adversos graves. Por tanto, al iniciar el tratamiento, por ejemplo, después de un infarto agudo de miocardio es preciso controlar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca antes de administrar la siguiente dosis. Cuando la frecuencia sea inferior a 65 lpm o la tensión arterial sistólica se encuentre en torno a 90 mm Hg, no se administrará una nueva dosis y se consultará si procede continuar con el tratamiento betabloqueante.

2.

Por el contrario, en la cardiopatía isquémica, si la frecuencia cardíaca es normal o alta, el paciente no tiene un ade-

cuado nivel de bloqueo /? y, por tanto, el efecto beneficioso no se producirá. Por ello, se aumentarán las dosis hasta reducir adecuadamente la frecuencia. No debe olvidarse que uno de los efectos beneficiosos de los betabloqueantes en el consumo de oxígeno es la disminución de la frecuencia.

3.

En otras indicaciones, por ejemplo en la hipertensión, los betabloqueantes pueden administrarse en dosis que no modifiquen sustancialmente la frecuencia cardíaca.

4.

Los efectos adversos de los betabloqueantes son verdaderamente peligrosos cuando se administran por vía intravenosa. Deben emplearse

en dosis muy bajas (de milígramo en milígramo en el caso del propranolol), esperando algunos minutos cada vez, mientras se observa la respuesta y la aparición de efectos adversos. Son previstas la bradicardia, el bloqueo AV o la disminución de la contractilidad. Antes de su administración, se preparará dobutamina o dopamina, así como atropina, para contrarrestar los posibles efectos adversos mencionados. El esmolol es el fármaco de elección para la administración IV por su corta semivida (9 minutos), de modo que los efectos secundarios, si se producen, desaparecerán con rapidez al interrumpir la perfusión.

Relajantes musculares

INTRODUCCIÓN

Los relajantes musculares, también denominados bloqueantes de la placa motora, producen parálisis muscular al bloquear la unión neuromuscular.

Los nervios motores estimulan el músculo estriado mediante la liberación de acetilcolina en los receptores de la placa motora. Una vez que éstos son estimulados, se desencadena el potencial eléctrico que, al transmitirse, excita la fibra muscular, con lo que se produce la contracción.

Los fármacos que bloquean la actividad de la placa motora producen una relajación muscular completa, pero ningún efecto sobre el SNC; por ello, el paciente quedará en apnea y plenamente consciente. Es imprescindible la inducción anestésica y la asistencia respiratoria del paciente. Se reservan para la anestesia general y los enfermos de cuidados intensivos que precisan ventilación mecánica.

Estos fármacos, por lo que ya se ha mencionado, no pueden emplearse para el tratamiento de las contracturas musculares localizadas ni en la espasticidad. En estos casos, están indicados los relajantes musculares centrales, como el carisoprodol (derivado del sedante meprobamato) o el tetrazepam (del grupo de las benzodiacepinas), que tan sólo producen una disminución del tono muscular.

Existen dos tipos de relajantes musculares propiamente dichos: los despolarizantes y los no despolarizantes.

RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES

El único fármaco utilizado es la succinilcolina o suxametonio. Es un fármaco de estructura química semejante a la acetilcolina (ACh), que produce una despolarización sostenida de la placa motora, ya que dura más tiempo que la ACh. Hasta que no se metaboliza la succinilcolina por acción de la pseudocolinesterasa, no se produce repolarización ni existe la posibilidad de una nueva contracción (una fibra despolarizada no puede despolarizarse de nuevo hasta que no se repolarice). Hasta que el calcio no vuelve a ser captado de nuevo en el retículo endoplásmico, no se producirá la repolarización.

El resultado es que, tras las fasciculaciones, se ocasiona una relajación muscular completa o parálisis flácida. Debe recordarse que un estímulo nervioso de la placa motora produce una contracción seguida de relajación, no una contracción mantenida. Por esta razón, una vez producida la despolarización mantenida de la fibra, y tras la contracción, el músculo queda relajado.

Las fasciculaciones aparecen a los 20 segundos, y la relajación muscular completa transcurrí-

dos se alcanza transcurridos entre 30 y 60 segundos, con una duración no superior a cinco minutos. El paciente queda en apnea, por lo que precisa asistencia respiratoria.

Sólo se emplea por vía intravenosa, en dosis de 100 mg, para relajaciones cortas, intensas y de instalación rápida; por ejemplo, para la intubación endotraqueal durante la anestesia.

Con este fármaco es frecuente la aparición de bradicardia, por estimulación muscarínica si el paciente no ha recibido atropina. También se han descrito hipertensión, taquicardia, hiperpotasemia, arritmias ventriculares y parada cardíaca, sobre todo en pacientes con hiperpotasemia previa agravada con la administración del fármaco.

Debido a las fasciculaciones generalizadas, el paciente puede presentar dolor muscular generalizado en los días posteriores.

Uno de cada 3000 pacientes puede presentar relajación muscular prolongada durante tres a ocho horas, por defecto congénito de pseudocolinesterasa.

Aunque muy infrecuente, puede producirse hipertermia maligna. Suele comenzar una hora después de administrado el fármaco, y se caracteriza por rigidez muscular, taquicardia, cianosis, e hipertermia progresiva de hasta 45 °C con rabdomiólisis e hipotensión. La administración lo más precoz posible de Dantrolene® (relajante muscular que bloquea la liberación del calcio intracitoplasmático) disminuye la mortalidad desde un 70 a un 10 %, al reducir el hipermetabolismo muscular.

No debe emplearse en pacientes quemados, politraumatismos, enfermedades musculares, ni en enfermos con hiperpotasemia o arritmias graves.

Relajantes musculares no despolarizantes

Se denominan también «curarizantes», porque todos ellos derivan del curare.

El mecanismo de acción es completamente diferente al de los relajantes despolarizantes. No causan despolarización en la placa motora, sino que producen un bloqueo competitivo del receptor. Como consecuencia, la acetilcolina no puede reaccionar con el receptor y se produce la parálisis flácida (Fig. 11-1).

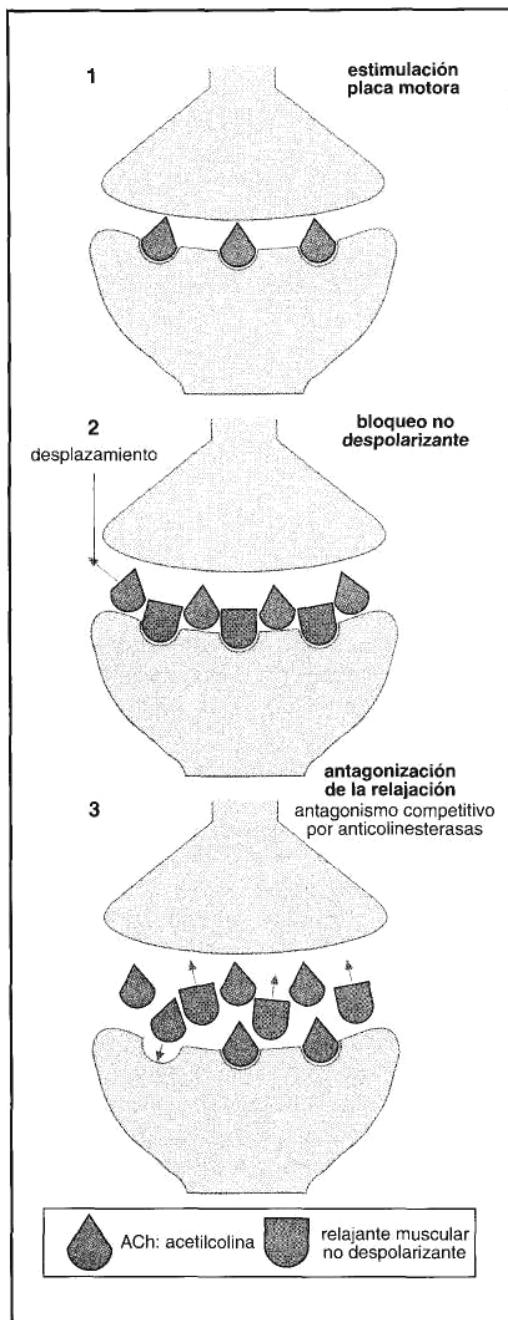


Fig. 11-1. Placa motora. 1) Estimulación normal. 2) Bloqueo competitivo por el relajante muscular no despolarizante. 3) Antagonización por medio de anticolinesterasas.

La relajación comienza por los músculos más pequeños, los oculares, y finaliza por los más grandes, el diafragma.

Todos estos fármacos se administran por vía intravenosa, en ocasiones en perfusión continua. El tiempo de inicio de la relajación es más largo que con la succinilcolina (más de 1-1.5 minutos), y se tarda en conseguir una relajación muscular completa. Se emplean para mantener relajados a los pacientes anestesiados o a los que precisan una perfecta adaptación al respirador, o en quienes se aconseja la reducción del consumo de oxígeno. En caso de que exista contraindicación para el uso de succinilcolina, se emplean también en la intubación endotraqueal. El de inicio más rápido parece ser el rocuronio.

El grado de relajación neuromuscular o de profundidad del bloqueo de la placa motora depende de la dosis y de la sensibilidad individual. Para conocer este nivel de relajación se estimula el nervio periférico (cubital) con cuatro estímulos iguales y secuenciales en dos segundos. Los enfermos tratados con relajantes musculares tendrán como respuesta una reducción progresiva de la contracción muscular. Se calcula que existe una buena relajación muscular cuando los dos últimos estímulos no se suceden por contracción muscular visible alguna (Fig. 11-2).

Pancuronio

Su efecto es apreciable a los 2 ó 3 minutos de su administración, y dura alrededor de 30.

Se emplea durante el mantenimiento de la anestesia. El efecto adverso más relevante es la producción de taquicardia; causa, además, liberación de histamina (exantema cutáneo, hipotensión y broncoespasmo). De bajo coste, puede utilizarse sin riesgo cuando el paciente no presenta insuficiencia renal ni hepática.

Vecuronio

Con una duración de acción de aproximadamente la mitad de la del pancuronio, presenta como ventaja sobre el resto del grupo la completa ausencia de efecto cardiovascular, al no producir bloqueo ganglionar, estimulación muscarínica ni liberación de histamina. Es muy selectivo sobre la placa motora, sin actuar sobre los receptores nicotínicos del

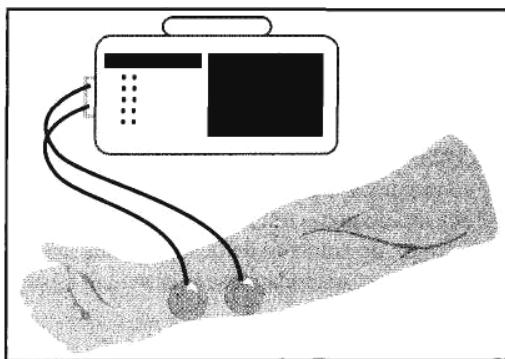


Fig. 11-2. Monitorización del bloqueo neuromuscular por medio de la estimulación del nervio cubital con dos electrodos.

ganglio. Es el más indicado cuando existe afectación cardiovascular con inestabilidad hemodinámica. Suele emplearse en perfusión continua.

Atracurio

Este fármaco tiene la ventaja de que se metaboliza espontáneamente en el plasma. Por ello, no suele precisar antagonización o ésta se realiza más fácilmente cuando se administra neostigmina (anticolinesterasa reversible, Cap. 7). Aunque los efectos adversos son menos importantes que los que se observan con el pancuronio, puede producir liberación de histamina.

Cisatracurio

Isómero del anterior, presenta unos efectos terapéuticos y una metabolización similares. Tiene la ventaja de no producir liberación de histamina. Tanto el atracurio como el cisatracurio están indicados cuando existe insuficiencia renal o hepática, por su metabolización espontánea en el plasma.

Rocuronio

De reciente introducción en el mercado, el comienzo de su acción es muy rápido (podría utilizarse para la intubación). Es similar al atracurio y el cisatracurio, pero de mayor duración. Puede producir taquicardia e hipertensión, por efecto vagolítico.

Mivacurio

Sus efectos tienen una duración muy corta, por lo que se emplea en perfusión continua, sin que exis-

ta acumulación del fármaco. Produce liberación de histamina.

ANTAGONIZACIÓN DEL BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE

Se conoce habitualmente como «descurarización». Al ser un bloqueo competitivo el producido por este grupo, un aumento de la acetilcolina desplaza al relajante, reanudándose la actividad muscular (Fig. 11-1).

Para ello se emplean las anticolinesterasas reversibles (Cap. 7): la neostigmina produce un bloqueo de la acetilcolinesterasa, de forma que la acetilcolina no se hidroliza y se mantiene en la placa motora, desplazando al relajante y produciéndose la actividad muscular. Para evitar la hiperactividad colinérgica muscarínica se asocia atropina, que evita la bradicardia y otros efectos parasimpatéticos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los fármacos descritos en este grupo producen una relajación muscular completa, con apnea. Por tanto, sólo pueden utilizarse en el paciente anestesiado y con asistencia respiratoria.

actúan sobre la placa motora, estimulando los receptores nicotínicos. Por ello, algunos fármacos producen un bloqueo de los ganglios del sistema nervioso autónomo, causando hipotensión.

2.

La succinilcolina se emplea fundamentalmente para producir relajación muscular y facilitar así la intubación del paciente, no para obtener una relajación mantenida durante toda la anestesia general.

Las anticolinesterasas reversibles (neostigmina) se emplean para contrarrestar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes, pero no para los despolarizantes (succinilcolina), porque prolongan el efecto al retrasar su inactivación.

3.

Los relajantes musculares

5.

No debe administrarse un «curarizante» hasta que la succinilcolina se haya metabolizado; si se administra, puede producirse un bloqueo muscular muy prolongado. Se sabe que la succinilcolina se ha metabolizado porque el paciente comienza a respirar espontáneamente. Es entonces cuando puede administrarse el relajante no despolarizante.

6.

La succinilcolina causa dolor muscular, debido a las fasciculaciones.

SECCIÓN IV

Farmacología del sistema nervioso central

- 12 Analgésicos narcóticos**
- 13 Analgésicos no narcóticos. Antitérmicos**
- 14 Fármacos hipnóticos**
- 15 Farmacología de la anestesia**
- 16 Antiparkinsonianos**
- 17 Fármacos anticonvulsivos**
- 18 Estimulantes del SNC. Antimigrañosos. Fármacos utilizados en enfermedades degenerativas del SNC**
- 19 Neurolépticos**
- 20 Ansiolíticos**
- 21 Antidepresivos**
- 22 Adicción a fármacos y a otras sustancias**

CAPÍTULO 12

A nalgésicos narcóticos

NORMAS GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

El dolor es un mecanismo protector o defensivo; es un síntoma de alarma. Este mecanismo nos permite vivir defendiéndonos de continuas agresiones o traumatismos que acabarían lesionando nuestro organismo. Aunque no es frecuente, cuando por determinadas enfermedades la sensibilidad dolorosa se pierde en algunas zonas de nuestro organismo, las lesiones producidas en relación con el entorno son muy graves. Si no se produjera dolor tras una fractura en una pierna, por ejemplo, se seguiría utilizando ese miembro, lo que causaría lesiones extraordinariamente graves.

La respuesta dolorosa se produce por diversos tipos de estímulos, de forma que el dolor no se trata exclusivamente con analgésicos, sino también con otras intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, el dolor epigástrico debido a reflujo gastroesofágico se calma con antiácidos o fármacos que reducen la acidez gástrica. El dolor de determinadas fracturas desaparece o disminuye con la inmovilización o el reposo. El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides, sin tener una acción directamente analgésica, en determinados casos puede anular el dolor. Y el dolor precordial de la angina o el infarto agudo de miocardio puede remitir total o parcialmente gracias al uso de fármacos antianginosos como la nitroglicerina.

Sin embargo, el dolor inespecífico se trata con fármacos analgésicos. Éstos se clasifican en anal-

gésicos-narcóticos (opiáceos), que se estudian en este capítulo, y en analgésicos-antitérmicos, que se describen en el capítulo siguiente.

Los fármacos analgésicos actúan, cada uno de ellos, mediante distintos mecanismos: los analgésicos narcóticos tienen una acción central sobre los receptores opiáceos, cambiando la percepción del dolor; los analgésicos-antitérmicos actúan inhibiendo las prostaglandinas. De este último mecanismo participa un numeroso grupo de fármacos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Cap. 57); realmente, los analgésicos-antitérmicos están incluidos en este grupo, pero se estudian por separado porque su potencia es suficiente como analgésicos y antitérmicos, pero no como antiinflamatorios. Son los derivados del ácido acetilsalicílico y algunas pirazolonas. El paracetamol no se considera un AINE, porque su efecto frente a las prostaglandinas es sólo central, pero se incluye en el grupo de los analgésicos.

Antes de tratar el dolor, el diagnóstico debe estar bien establecido. En teoría, su tratamiento debería demorarse para evitar que el analgésico emmascarase el cuadro (p. ej., en el abdomen agudo), aunque tampoco se debe mantener hasta llegar al diagnóstico de certeza. En todo caso, la capacidad diagnóstica actual permite tratar el dolor precozmente.

Según la intensidad del dolor, así serán las dosis y las características del analgésico que se va a utilizar. Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, el dolor de esca-

sa intensidad se trata con analgésicos antitérmicos, comenzando por el paracetamol, que tiene menos efectos adversos; si resulta ineficaz o la intensidad del dolor es mayor, se emplea el ácido acetilsalicílico (aspirina) y, después, las pirazolonas. En un nivel mayor de dolor puede optarse por un opiáceo débil (codeína, propoxifeno), asociado a un analgésico antitérmico o a otro AINE de más potencia (ibuprofeno). Un nivel superior de intensidad del dolor precisará un opiáceo potente, primero por vía oral y luego por vía intravenosa. Si fracasara esta secuencia, sería necesario acudir a técnicas de anestesia-analgésia locorregional (anestésicos locales y mórficos epidurales o intradurales, por ejemplo).

En principio, los analgésicos permiten conseguir el control del dolor sin gran dificultad, siempre y cuando se establezcan las dosis y los intervalos adecuados para evitar que éste vuelva a aparecer.

Cuando se emplean mórficos, existe una clara tendencia a producir poca analgesia por el miedo a los efectos adversos, que se describen más adelante. Debe recordarse que la adicción en un paciente que realmente presente un dolor de gran intensidad es excepcional. La adicción sólo se produce cuando las dosis son excesivas o cuando el paciente no tiene dolor.

Cuando el dolor se prolonga durante semanas, hasta hacerse crónico, ya no se trata de un síntoma protector, sino de una enfermedad casi independiente de la causa que lo produce. Estos casos son lo suficientemente frecuentes y difíciles de tratar como para crear una especialidad médica específica. En el dolor crónico no sólo se emplean analgésicos, sino también técnicas quirúrgicas y de anestesia locorregional. Además, se utiliza un elevado número de fármacos auxiliares, como los antidepresivos o los neurolépticos, para modificar la aceptación del dolor, así como glucocorticoides y anticonvulsivos, en el dolor neuropático. Suelen ser tratamientos prolongados en los que se involucra al propio paciente para la autoadministración del fármaco, es decir, para el autocontrol del dolor.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos narcóticos se denominan también opiáceos, opioides o mórficos. Estos fármacos proceden del jugo de la adormidera (*Papaver somni-*

ferum), primera preparación que demostró sus propiedades analgésicas, sedantes y euforizantes. Opio significa jugo, en griego, y de ahí la utilización de los términos opiáceos y opioides. El alcaloide natural más significativo obtenido del opio es la morfina, que se utiliza como referencia o patrón para comparar el resto de los fármacos mórficos.

Este tipo de fármacos se utilizan para el tratamiento del dolor de mediana a gran intensidad. Algunos son tan potentes que se usan de modo casi exclusivo en la anestesia general, como el fentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo (Cap. 15).

Por otra parte, la heroína (diacetilmorfina) tiene un efecto dos o tres veces más analgésico que la morfina. Su poder narcótico es también mucho mayor, porque penetra muy rápidamente en el SNC. No presenta ventajas sobre el resto del grupo, y no se utiliza terapéuticamente por razones obvias.

Algunos fármacos de este grupo tienen otras aplicaciones terapéuticas. El láudano de Sydenham fue el primer preparado utilizado terapéuticamente en el tratamiento de la diarrea. Entre los actuales, el difenoxilato y la loperamida son eficaces antidiarreicos, y no producen acción central analgésica o narcótica porque no atraviesan la BHE. Estos fármacos se estudian en el Capítulo 36. La apomorfina es un potente fármaco emetizante y con poder antiparkinsoniano. Finalmente, la codeína se usa como antitusígeno.

En este capítulo se describen los fármacos opiáceos habituales en el tratamiento del dolor: morfina, metadona, codeína, petidina, propoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tramadol y fentanilo. Y también se describen los antagonistas: la naloxona y la naltrexona.

El mecanismo de acción y los efectos descriptos en la morfina se aplican al resto de los fármacos, y en cada uno de ellos se señalan las diferencias de efecto, potencia e indicaciones en relación con el fármaco patrón (Cuadro 12-1). Las dosis habituales y las vías de administración de los de mayor uso se indican en el Cuadro 12-2.

MORFINA

Actúa sobre receptores específicos (opioides), que también se estimulan por sustancias de produc-

Cuadro 12-1**EQUIVALENCIA DE DOSIS DE ANALGÉSICOS NARCÓTICOS***

	INICIO (minutos)	INTERVALO DOSIS (duración (horas)	EQUIVALENCIA ORAL	EQUIVALENCIA IV
Morfina	15-60	4	30	10
Codeína	10-30	—	—	—
Metadona	30-60	6	20	10
Dextropropoxifeno	30-60	4	200	—
Meperidina	10-45	4	—	75
Buprenorfina	10-30	6	0.9	0.4
Tramadol	60	4	300	50
Fentanilo	0-7	2	—	0.1

* Se toma como referencia una dosis de 10 mg IV de morfina.

Cuadro 12-2**ANALGÉSICOS NARCÓTICOS. DOSIFICACIÓN MEDIA Y VÍAS HABITUALES**

Morfina	(Morfina®)	3-5 mg/4 h IV lenta. Puede repetirse la dosis inicial
Codeína	(Codeisán®)	30 mg/4 h vía oral
Metadona	(Metasedín®)	5-10 mg/4 h vía oral 30-80 mg en síndrome de abstinencia
Dextropropoxifeno	(Darvón®)	60-100 mg/4 h vía oral
Meperidina	(Dolantina®)	50-100 mg/4-6 h vía oral, SC, IM o IV lenta
Pentazocina	(Sosegón®)	50 mg/4 h vía oral o IV lenta
Buprenorfina	(Buprex®)	0.2-0.6 mg/4 h vía oral, SL o IV lenta
Tramadol	(Adolonta®)	50-100 mg/8 h vía oral, rectal, IM o IV lenta
Fentanilo	(Fentanest®)	0.05 mg/2 h vía IV
	(Actiq®)	0.05 mg/4 h vía oral
	(Durogesic®)	25 µg/h parche transdérmico (cambiar cada 3 días)

ción endógena, similares a los opiáceos, como las betaendorfinas y algunas encefalinas. Estos receptores se localizan irregularmente en muchos puntos del cerebro: médula, mesencéfalo, tálamo, sistema límbico y corteza. Su estimulación produce un efecto inhibidor, de forma que atenúan la sensación dolorosa y anulan o reducen el carácter desagradable que la acompaña.

Acciones

Depresoras

La más importante es la analgésica. La morfina es capaz de disminuir o eliminar el dolor de gran intensidad. Además, produce somnolencia y cierto grado de obnubilación, situación que se define como narcosis o adormecimiento; en dosis más altas, produce hipnosis y coma.

En dosis terapéuticas, causa depresión respiratoria, por acción central, con disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente; si las dosis son más elevadas, puede producirse una parada respiratoria. También ocasiona depresión del reflejo de la tos.

Como acción depresora extracerebral se observa una notable disminución del peristaltismo.

Por acción periférica puede producirse hipotensión, por vasodilatación directa o por liberación de histamina; y también bradicardia, por estimulación vagal. Estos efectos no son relevantes excepto en los pacientes con cardiopatías o en estado de shock, o cuando las dosis son elevadas.

Estimulantes

Produce una miosis intensa. Es frecuente la estimulación central del reflejo del vómito, sobre todo en las primeras dosis.

Junto con la acción depresora narcótica, el paciente suele presentar una sensación de bienestar y euforia, aunque con las primeras dosis puede sentir malestar o disforia, en ocasiones acompañados de vómitos. Frecuentemente, el paciente presenta sudación.

En el tubo digestivo, junto a la disminución del peristaltismo, a causa de la acción depresora ya mencionada, se produce un aumento del tono intestinal. Ambos efectos causan un importante estreñimiento. También se produce aumen-

to del tono de la vía biliar y espasmo del esfínter de Oddi.

Asimismo, aumenta el tono de la vejiga urinaria, lo que puede dificultar la micción.

En dosis altas, produce hipertonia muscular.

Efectos adversos

Excepto el efecto analgésico, el narcótico y el antitusígeno, todos los demás efectos aquí descritos pueden considerarse como secundarios o adversos, según las circunstancias del paciente y la intensidad de los mismos: depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, estreñimiento, sudación y vómitos.

La intensidad del efecto en el tratamiento prolongado con morfina, como con el resto de los opiáceos, disminuye progresivamente (Cap. 22), y para obtener la misma intensidad de acción es preciso aumentar las dosis gradualmente; este fenómeno se denomina tolerancia, y se produce en todas las acciones, aunque en el estreñimiento es mucho menor.

Por otra parte, entre los mórficos existe una tolerancia cruzada; es decir, cuando se presenta tolerancia hacia uno de ellos, se presenta también respecto a todos los demás.

El uso prolongado de mórficos conlleva el riesgo de aparición de dependencia física y psíquica. Este fenómeno se observa en la enfermedad crónica, cuando el paciente no tiene dolor o la dosis es demasiado alta en relación con la intensidad del mismo.

Cuando se suspende el tratamiento prolongado de forma brusca, es frecuente la aparición del síndrome de abstinencia o privación (Cap. 22). La tolerancia, la dependencia y el síndrome de abstinencia no aparecen en los tratamientos de corta duración, sino en los tratamientos prolongados y, sobre todo, en el abuso de drogas.

Dosificación

La morfina presenta una absorción muy variable por vía oral, por lo que generalmente se emplea por vía subcutánea (con una buena y rápida absorción) y también por vía intravenosa.

La dosis inicial suele ser de 3 a 5 mg, que puede repetirse según la situación y las necesidades del paciente. Con estas dosis pueden producirse

efectos adversos importantes, como depresión respiratoria. La duración del efecto suele ser de unas cuatro horas.

En los pacientes irrecuperables con dolor crónico se utiliza la solución oral, que consiste en un preparado de 1 mg de morfina por mililitro de solución; las dosis son muy variables, dependiendo de la intensidad del dolor, de la metabolización hepática que se produzca (generalmente alta) y de la tolerancia que se presente debido al uso prolongado. Una vez alcanzada la dosis apropiada se utilizan los preparados de liberación sostenida, para una dosificación más distanciada, más cómoda y que permita un efecto más estable. También se emplea por vía subcutánea o intravenosa, con una perfusión muy lenta regulada por una bomba dosificadora de la perfusión. Estos equipos disponen, además, de la posibilidad de suplementar una embolada de la solución, pulsada por el enfermo, cuando aumenta el dolor (analgesia controlada por el paciente, ACP).

Indicaciones

La morfina está indicada en el tratamiento del dolor intenso de diversas etiologías. Debe utilizarse cuando los analgésicos no narcóticos del tipo del ácido acetilsalicílico o el paracetamol no han sido eficaces, o cuando la experiencia clínica indica que el dolor que sufre el paciente es muy intenso, por ejemplo, en el dolor precordial durante un infarto agudo de miocardio. Se utiliza también en pacientes con dolor intenso debido a intervenciones quirúrgicas, politraumatismos o tumores.

Por otra parte, como ya se ha señalado, deben administrarse las dosis adecuadas para calmar el dolor. En los pacientes con dolor crónico producido por enfermedades tumorales se utilizarán los mórficos sin miedo a la adicción. Existe una gran tendencia entre los médicos y las enfermeras a administrar dosis insuficientes a los enfermos, a causa de los riesgos de toxicidad y adicción. Un paciente con dolor intenso difícilmente presentará adicción a los mórficos.

También está indicada en el edema agudo de pulmón por insuficiencia ventricular izquierda. La morfina disminuye la ansiedad y la disnea (trabajo respiratorio) y, como consecuencia, la hiperestimulación simpática, causando vasodilatación: la

disminución de la precarga y la poscarga mejora la función cardíaca, reduciendo las presiones de llenado cardíaco. Realmente, el efecto preponderante aquí es el narcótico, atenuando apreciablemente el malestar y la angustia producidos por la aparición brusca de disnea.

En las unidades de cuidados intensivos se emplea en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, para mantenerlos adaptados al respirador. Al suprimir o reducir la respiración espontánea, se adaptan con más facilidad a la ventilación mecánica. Además, por su grave situación y por las intervenciones terapéuticas agresivas que sufren, deben ser tratados con analgésicos y sedados, e incluso anestesiados. Puede emplearse morfina asociada a midazolam, entre otras muchas opciones.

Contraindicaciones

Por su efecto depresor respiratorio la morfina debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia respiratoria, con la excepción del edema agudo de pulmón. Para el tratamiento del dolor cólico biliar se recomienda otro analgésico, porque la morfina produce espasmo del esfínter de Oddi. La meperidina suele ser la mejor alternativa.

Como el fármaco se metaboliza en el hígado, se empleará con precaución en la insuficiencia hepática, porque aumenta la intensidad y la duración del efecto.

En el infarto agudo de miocardio, sobre todo en el de localización inferior, se produce con frecuencia hiperestimulación vagal. En estos casos es preferible evitar la morfina porque agrava la bradicardia y la hipotensión. También aquí la meperidina puede ser la alternativa.

No debe utilizarse durante el parto, porque atraviesa la barrera placentaria y deprime la respiración del feto en el momento del nacimiento.

Se administrará con precaución y en menor dosis a los pacientes ancianos.

OTROS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

Codeína

Se utiliza como antitusígeno en la tos irritativa, no productiva. También se emplea como analgésico asociado a otros no narcóticos, como el paraceta-

mol o el ácido acetilsalicílico. Su efecto analgésico es menor que el de la morfina, pero mayor que el de los mencionados. El efecto narcótico es también escaso, por lo que apenas produce adicción. La dihidrocodeína, semejante a la codeína, es útil en el dolor crónico, porque está comercializada en forma de liberación sostenida.

Metadona

Sus efectos son los mismos que los de la morfina, aunque su potencia antiálgica es ligeramente menor. No debe emplearse como analgésico, porque se acumula. Sin embargo está indicado para atenuar el síndrome de abstinencia de los pacientes heroinómanos, por su efecto prolongado (semivida superior a 20 horas).

Dextropropoxifeno

Es menos potente que la codeína. Se puede utilizar en caso de dolores poco intensos. La adicción no es frecuente.

Meperidina o petidina

Es un buen analgésico, de uso frecuente. Produce taquicardia, por efecto anticolinérgico: constituye la alternativa a la morfina cuando existe hipерestimulación vagal. También produce depresión respiratoria e hipotensión. En dosis altas, puede causar temblor, fasciculaciones y convulsiones, como efectos exclusivos de este fármaco.

Por lo general, se administra por vía intramuscular, intravenosa muy lenta y subcutánea, en dosis de 50 mg para un individuo adulto. La duración de su efecto está en torno a las cuatro horas.

Se emplea en pacientes politraumatizados y en postoperatorios de cirugía mayor. Sustituye a la morfina en el cólico biliar y la pancreatitis (porque no produce espasmo de la vía biliar), y en el infarto agudo de miocardio, porque no produce bradicardia.

Pentazocina

Tiene una potencia menor que la morfina y algo mayor que la codeína.

Es un agonista con efecto antagonista débil; es decir, si se ha administrado un mórfito previamente, la pentazocina neutraliza la acción del mismo.

Además de los efectos adversos característicos de los opiáceos, produce taquicardia, hiper-

tensión grave y efectos centrales como cansancio, desorientación, mareo, ansiedad, pesadillas y alucinaciones. Por su acción cardiovascular, está contraindicada en los pacientes con cardiopatías o hipertensión.

La idea de que este fármaco no produce adicción es errónea, aunque sí es cierto que lo hace con menos frecuencia que otros.

No se emplea porque presenta más inconvenientes que los demás.

Buprenorfina

Es también un agonista-antagonista; puede contrarrestar los efectos de mórfitos previamente administrados, por lo que no debe utilizarse junto con otros fármacos opiáceos.

Presenta una buena absorción por vía oral, sublingual e intramuscular. También puede emplearse por vía intravenosa.

Su potencia analgésica es algo menor que la de la morfina y la duración del efecto es de unas ocho horas.

En las dosis habituales tiene pocos efectos adversos y carece de efecto cardiovascular.

Tramadol

De potencia semejante a la codeína, la duración de su efecto es de unas 6 u 8 horas, y produce poco estreñimiento.

Como efectos adversos pueden aparecer mareo, sedación, euforia, náuseas y sequedad de boca. La depresión respiratoria es poco significativa. La dependencia física parece presentarse con muy poca frecuencia y escasa intensidad. En principio, está contraindicado en el infarto agudo de miocardio, porque produce taquicardia.

Se emplea en dolores de moderada intensidad, solo o asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Fentanilo

Es un fármaco con una potencia aproximadamente 100 veces superior a la de la morfina y de acción corta. Aunque, por este motivo, se estudia como fármaco empleado fundamentalmente en la anestesia, también se utiliza como analgésico por vía intravenosa (como se indica en los Cuadros 12-1 y 12-2): por la corta duración de su acción (1 ó 2 horas) suele emplearse cuando se practican in-

tervenciones cortas, pero dolorosas, como cura de heridas, exploraciones, etc.

Se puede administrar por vía intravenosa en perfusión continua, como analgésico en el paciente en estado crítico y con ventilación mecánica; sin embargo, aunque su semivida es corta, carece de ventajas sobre otros de semivida más larga, porque se acumula en la grasa al ser muy liposoluble.

Como analgésico estricto se utiliza en el dolor crónico: por vía oral, en enfermos ya tratados con otros mórficos cuando sufren episodios de exacerbación del dolor.

Existe una preparación transdérmica de liberación controlada que permite la absorción de 25 Hg/hora durante tres días. El punto de administración debe cambiarse con cada nuevo parche.

Por su potencia, los efectos adversos, como la depresión respiratoria, la somnolencia y el resto de los comunes a los opiáceos, son apreciables, sea cual sea la vía de administración y en las dosis habituales.

Hay otros fármacos similares a éste, como el alfentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo, que también pueden aplicarse en esta indicación, aunque por su potencia se emplean mucho más en la anestesia (Cap. 15).

ANTAGONISTAS PUROS (NALOXONA y NALTREXONA)

Son antagonistas puros muy eficaces; es decir, sin la administración previa de mórficos su efecto es

nulo, pero si el enfermo los ha recibido, contrarrestan los efectos con rapidez.

La *naloxona* está indicada en la sobredosis de mórficos en pacientes drogadictos. En estos casos puede provocar síndrome de abstinencia por la brusca neutralización de los agonistas. También se emplea para contrarrestar la depresión respiratoria después de la anestesia con fármacos del grupo. Se administra por vía intravenosa en dosis de 0.4 mg, pero que puede repetirse según la respuesta.

La *naltrexona* se emplea, por vía oral, como ayuda en la deshabituación de los pacientes con drogadicción.

INTOXICACIÓN AGUDA POR MÓRFICOS

Con frecuencia es preciso tratar por sobredosis a pacientes drogadictos, generalmente consumidores de heroína. El cuadro clínico consiste en coma (de profundidad variable en función de la dosis), depresión respiratoria con reducción de la frecuencia y del volumen corriente, cianosis, sudación y pupilas puntiformes.

La administración de naloxona produce mejorías rápidas y espectaculares.

Como ya se ha señalado, en la práctica clínica puede presentarse un cuadro semejante cuando se utilizan mórficos muy potentes, habitualmente durante la anestesia.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Debe evaluarse cuidadosamente el dolor del paciente, antes y después de la administración del analgésico. Se determinará la intensidad, la localización, el tiempo de inicio, las causas que lo han producido y el componente psicológico (ansiedad, miedo, depresión) que lo pueda incrementar o modificar.

2.

Antes de la administración del analgésico se comprobará también el estado cardiovascular y respiratorio. La hipotensión, la bradicardia y la depresión respiratoria pueden contraindicar el uso de analgésicos narcóticos potentes.

3.

Cuando el dolor se ha valorado como de gran intensidad o los analgésicos no narcóticos han fracasado (ácido acetilsalicílico, paracetamol, pirazolonas y asociaciones), deben emplearse los analgésicos narcóticos.

4.

La morfina, la petidina, la buprenorfina y el tramadol son los más utilizados en distintos grados de intensidad del dolor. La codeína asociada a analgésicos no narcóticos es también de uso frecuente en los dolores de baja a moderada intensidad.

5.

No se emplearán cuando existan contraindicaciones. Por

ejemplo, la morfina no se utiliza en la pancreatitis o el cólico biliar; tampoco cuando existe hiperestimulación vagal, como en el infarto agudo de miocardio. La alternativa es la petidina, porque no aumenta el tono de los esfínteres y produce una discreta taquicardia.

6.

El fentanilo puede ser el fármaco de elección para curas o intervenciones dolorosas, porque es potente, de rápido efecto y corta duración.

7.

Una vez administrado el analgésico, y tras un tiempo prudential, deberá determinarse en qué medida se ha producido la disminución del dolor. De acuerdo con ello, se podrán modificar las dosis sucesivas y establecer los intervalos adecuados.

8.

En general, pueden utilizarse todas las vías de administración. Las vías SC, IM e IV lenta son de efecto rápido. La vía oral es la más frecuente para los dolores iniciales, de baja intensidad, y para los dolores crónicos, por ser la vía más cómoda. La vía oral es, en general, menos eficaz. La vía sublingual es poco frecuente, pero se emplea, por ejemplo, para administrar buprenorfina.

9.

Por precaución, la administración de analgésicos por vía intravenosa debe hacer-

se diluyendo el fármaco e inyectándolo lentamente en un tiempo prudential, por ejemplo, un minuto.

10.

Si se administra la dosis de mórfico según la intensidad del dolor, no hay riesgo importante de aparición de dependencia y adicción en el paciente. Asimismo, a los pacientes con dolor crónico, generalmente de causa tumoral, se les debe administrar analgésicos en dosis suficientes sin miedo a la adicción. El riesgo aparece cuando se les administra sin necesidad.

11.

Cuando se emplean agonistas-antagonistas, como la buprenorfina, se debe tener la certeza de que el paciente no ha recibido mórficos poco tiempo antes. De ser así, se contrarrestaría el efecto.

12.

Las primeras dosis pueden causar disforia, vómitos y náuseas.

13.

La retención urinaria es un efecto adverso frecuente. Debe comprobarse periódicamente que el paciente no presenta retención urinaria (distensión o «globo» vesical). Si es así, se practicará un sondaje vesical para vaciar la vejiga y evitar la hiperdistensión. La retención es frecuente en los enfermos anestesiados con mórficos.

A nalgésicos no narcóticos. Antitérmicos. Tratamiento del dolor crónico

INTRODUCCIÓN

En este grupo, conocido como el de los analgésicos-antitérmicos, se incluyen aquellos fármacos analgésicos que no tienen propiedades narcóticas, es decir, que no producen somnolencia, sedación ni euforia y que, por tanto, no causan adicción. Son menos potentes que cualquier opiáceo, pero tienen capacidad antipirética, pudiéndose utilizar como antitérmicos. Se emplean en el tratamiento de dolores de escasa intensidad, habitualmente no viscerales, como las artralgias, las mialgias y las cefalalgias.

Este grupo incluye, a su vez, tres grupos de fármacos: el ácido acetilsalicílico (la aspirina es, sin duda, el analgésico más utilizado) y sus derivados, el paracetamol y las pirazolonas.

El ácido acetilsalicílico y las pirazolonas se engloban en el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), porque comparten el mismo mecanismo de acción. Por ello, pueden emplearse como antiinflamatorios y antirreumáticos (Cap. 57).

El orden de preferencia, de acuerdo con sus efectos adversos, sería: paracetamol, ácido acetilsalicílico y pirazolonas. Las dosis se muestran en el Cuadro 13-1 (véase el Cap. 12).

MECANISMO DE ACCIÓN

Analgésico

Inhiben la enzima ciclooxygenasa, por lo que se impide la formación de prostaglandinas, prosta-

cilinas y tromboxanos a partir del ácido araquídónico (Fig. 13-1). Estos mediadores celulares participan en los mecanismos de la inflamación, de forma que, por la acción inhibidora de estos fármacos, se reduce apreciablemente la vasodilatación, y aumentan la permeabilidad y la infiltración leucocitaria, es decir, la inflamación.

El ácido acetilsalicílico y las pirazolonas producen esta inhibición tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periférico. El paracetamol no tiene una acción periférica antiinflamatoria apreciable, por lo que se supone que el efecto analgésico se debe a la acción sobre el SNC. No tiene, por tanto, efecto antiinflamatorio como los dos anteriores.

Antitérmico

El centro termorregulador del hipotálamo, que regula la temperatura corporal, se comporta como un termostato. Cuando la temperatura de la sangre aumenta, las neuronas del centro termorregulador ponen en marcha mecanismos de pérdida de calor: sudación, vasodilatación cutánea e hiperventilación. Por ejemplo, poco tiempo después de iniciado el ejercicio físico, la temperatura corporal se normaliza por medio de la puesta en marcha de los mecanismos mencionados, que eliminan el exceso de calor producido.

Por el contrario, cuando la temperatura descende se produce vasoconstricción periférica para

Cuadro 13-1

ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS. DOSIFICACIÓN

DOSIS ANALGÉSICAS-ANTITÉRMICAS

Ácido acetilsalicílico y derivados	Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, Adiro®)	500 mg/6 h oral
	Acetilsalicilato de lisina (Inyesprin®, Solusprin®)	900 mg/6 h oral 900-1800 mg/8 h IV lento
	Diflunisal (Dolobid®)	500 mg/12 h oral Dosis inicial doble
	Fosfosal (Disdolen®)	1.2 mg/8 h oral Dosis inicial doble
Paracetamol (Apiretal®, Febrectal®, Geloatil®)		500 mg/6 h oral
Propacetamol (ProEfferalgan®)		1000-2000 mg/6 h IV lenta (propacetamol)
Pirazolonas	Dipirona-Metamizol (Nolotil®, Neomelubrina®)	500 mg/6 h oral 1000 mg/6 h IV lenta

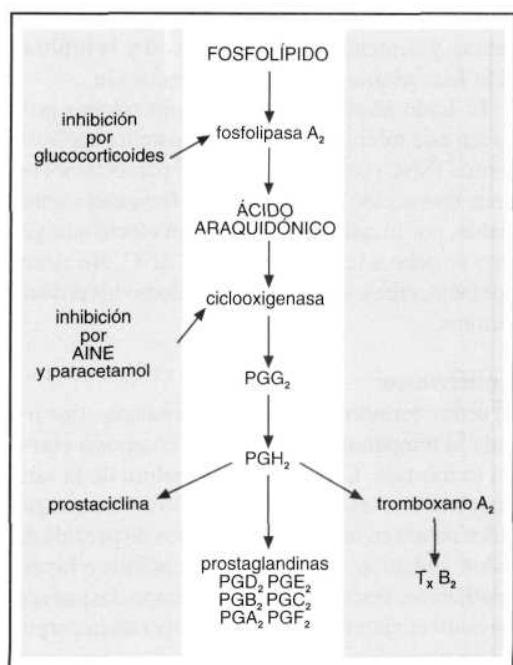


Fig. 13-1. Síntesis de eicosanoides. Inhibición enzimática por glucocorticoïdes, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.

mantener el calor. Incluso se producen contracciones musculares (escalofríos, tiritona), cuya finalidad es aumentar la producción endógena de calor.

La fiebre aparece por la acción de los pirógenos, que elevan la temperatura corporal al bloquear o inhibir la actividad neuronal del centro termorregulador. Los pirógenos exógenos son los gérmenes, sus toxinas y antígenos. Los pirógenos endógenos son sustancias sintetizadas por el organismo humano, como respuesta a la presencia de gérmenes: la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral.

Debido a la acción de estas sustancias, la temperatura corporal se eleva sin que se pongan en marcha mecanismos de pérdida de calor. Por el contrario, el paciente suele tener escalofríos y tiritonas porque el centro termorregulador interpreta que hay una escasa producción de calor para mantener la temperatura estable. Efectivamente, antes de tener fiebre se siente frío y se comienza con escalofríos, tiritona, vasoconstricción periférica y piloerección. De este modo se está aumentando la producción de calor y reduciendo la pérdida del mismo, para llegar a la temperatura a la que está regulado el termostato del hipotálamo, a causa de los pirógenos.

La acción antitérnica de los fármacos analgésicos-antitérnicos es central, sobre el hipotálamo. Normalizan la acción del centro termorregulador y anulan el bloqueo del pirógeno; así, las neuronas producen de nuevo vasodilatación y sudación, con lo que se origina una pérdida de calor y la fiebre disminuye.

El mecanismo último parece ser la disminución de la producción de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxygenasa, mecanismo igual al analgésico.

Entre los tres grupos de fármacos estudiados en este capítulo no existen diferencias en cuanto al mecanismo de acción antitérnico.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Indicaciones

El ácido acetilsalicílico se emplea como analgésico para el tratamiento del dolor no visceral de media o reducida intensidad. Normalmente, se dice que es eficaz en el tratamiento de cefalalgias, mialgias y artralgias. También es útil en los dolores dentales, radiculares y postoperatorios de baja intensidad.

Se puede usar en la dismenorrea, porque las prostaglandinas están implicadas en la producción del cuadro, aunque se prefieren otros AINE con menor potencia antiagregante plaquetaria. Además, es un buen antipirético. Las dosis en estas tres primeras indicaciones son de 500 a 1000 mg.

Como antirreumático es preciso administrar dosis más elevadas, (hasta 6 g), lo que incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos. Por ello, es más adecuado emplear otros AINE de mayor potencia y con menos efectos secundarios.

En la actualidad se utiliza frecuentemente como antiagregante plaquetario. Inhibe la ciclooxygenasa y, por tanto, la producción de tromboxano (Fig. 13- 1). El efecto es irreversible, pero no completo. Para ello son suficientes dosis que oscilan entre 60 y 200 mg/día, mucho menores que las dosis analgésicas. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio, y sobre todo en su prevención. En las dosis mencionadas, la tolerancia es buena. Otras indicaciones de antiagregación plaquetaria se señalan en el Capítulo 32.

Se ha demostrado su eficacia, en dosis bajas, en la prevención del cáncer de colon, pero con una pauta de administración diaria de al menos seis años.

Efectos adversos

Es, sin duda, el analgésico más utilizado para cualquier tipo de dolor, casi siempre sin prescripción ni control médico y con absoluto desconocimiento de los riesgos.

Suele producir irritación gástrica debido a la inhibición de la producción de prostaglandina E2 (PGE-2), que protege la mucosa gástrica. El riesgo es considerablemente mayor en los pacientes con úlcera gastroduodenal. Los síntomas oscilan desde molestias gástricas, pirosis y dolor de estómago por gastritis, hasta hemorragia gastroduodenal. De todos los fármacos del grupo, el ácido acetilsalicílico es el que tiene más efectos gastrointestinales secundarios. La administración por vía oral con cubierta entérica o parenteral no anula el riesgo de afectación de la mucosa gástrica, pero es mucho menos irritante. Por vía oral, como precaución, el comprimido se ha de ingerir una vez disuelto, y preferentemente después de las comidas, para reducir los efectos sobre el estómago.

Por otra parte, es un antiagregante plaquetario, por lo que aumenta el riesgo de hemorragia. Si las dosis son muy elevadas, neutraliza el efecto de la vitamina K y reduce, por tanto, la producción de los factores dependientes de ella (disminución de la actividad de protrombina). Estos dos efectos anticoagulantes tienen especial relevancia si el enfermo está en tratamiento anticoagulante con otro fármaco, o sufre enfermedad con riesgo de hemorragia.

Aunque no son frecuentes, a veces surgen reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, edema laríngeo y crisis asmáticas. Estos fenómenos aparecen con más frecuencia en los pacientes con alguna enfermedad alérgica, más especialmente en el asma intrínseca.

Asimismo, puede producirse intoxicación aguda o crónica por sobredosis de salicilatos. Se observan efectos sobre el SNC, con trastornos de la audición y acúfenos, cefalea, vértigo, somnolencia, sudación, diplopía, hiperventilación con alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. También

se produce hipertermia. Si la intoxicación es grave, se puede llegar al coma y la depresión respiratoria. Un retraso en el diagnóstico empeora sustancialmente el pronóstico.

Contraindicaciones

No es aconsejable su administración a pacientes con predisposición hemorrágica o en tratamiento anticoagulante, con úlcera gastroduodenal, asmáticos o con antecedentes de alergia al ácido salicílico. También está contraindicado en niños de hasta 16 años, con enfermedades víricas: se ha encontrado una asociación entre el síndrome de Reye y el ácido acetilsalicílico en los niños, particularmente, en enfermos de varicela o gripe.

Presentación

Se preparan en comprimidos o cápsulas de 500 mg, para adultos, para uso analgésico o antipirético. Como antiagregante plaquetario está comercializado en dosis de 100 a 200 mg. En nuestro país no está comercializado con cubierta entérica, ni asociado a producto amortiguador.

Otros fármacos del grupo

Acetilsalicilato de Usina

Es similar al ácido acetilsalicílico en todos sus efectos; sin embargo, es un compuesto soluble que puede administrarse por vía intravenosa. Por vía oral se absorbe más rápidamente que el primero y, por tanto, es más eficaz. Una dosis de 900 mg de este derivado equivale a 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Diflunisal

Más potente que el ácido acetilsalicílico, parece que tiene menos efectos gástricos que éste. Su acción dura de 8 a 12 horas, pero su comienzo es lento, hasta de una hora. Por este motivo, se emplea poco para el dolor agudo.

Fosfosal

Apenas produce irritación gástrica, pero tiene un escaso efecto analgésico.

PARACETAMOL O ACETAMINOFEN

Como analgésico, sus indicaciones son las mismas que las del ácido acetilsalicílico. Es menos

potente que éste tanto como analgésico que como antitérmico; sin embargo, no produce irritación gástrica. Por este motivo, debe ser el primer analgésico a utilizar en el orden de tratamiento o preferencia. Como ya se ha señalado, carece de efecto antiinflamatorio.

Sólo es tóxico en dosis altas; en este caso, produce necrosis hepática grave. La dosis hepatotóxica es de 15 g o más, pero puede ser menor si existe una enfermedad hepática previa.

Es el fármaco más recomendable como analgésico-antipirético en los niños, en los enfermos con úlcera, o cuando el ácido acetilsalicílico produce molestias gástricas u otros efectos adversos. También debe elegirse en los enfermos con antecedentes de alergia y en los pacientes anticoagulados o con serios trastornos de la coagulación. La dosis para los adultos es de 500 mg cada 4-6 horas, y para los niños, de 15 mg/kg, con los mismos intervalos. Se administra por vía oral o rectal, y su absorción es satisfactoria.

En presencia de insuficiencia renal debe administrarse en intervalos más prolongados, debido al riesgo de acumulación de metabolitos.

El propacetamol es un profármaco del paracetamol que se transforma en éste después de administrado. Tiene la ventaja de que es soluble y permite su administración intravenosa o intramuscular. La dosis es de un gramo con el mismo intervalo que el paracetamol.

PIRAZOLONAS

Los fármacos de mayor utilización del grupo son la dipirona magnésica, o metamizol, y la propifenazona, que no presentan apenas diferencias. La fenilbutazona, que pertenece a este grupo, no se emplea como analgésico por ser el de máximo riesgo dentro de los AINE. Sólo se emplea como antiinflamatorio de reserva para casos seleccionados de artritis reumatoide y espondilitis.

Dipirona (metamizol) y propifenazona

Son muy semejantes. Producen mucha menos irritación gástrica que los salicilatos, y en estos dos fármacos el riesgo de agranulocitosis atribuido al grupo es bajo. Con el tratamiento prolongado pueden producirse leucocitopenia y trombocitopenia, que desaparecen tras la supresión del fármaco.

El metamizol, o dipirona, es un excelente analgésico y antitérmico, así como antiinflamatorio, más potente en sus tres acciones que los fármacos anteriores. Se utiliza en el tratamiento de los dolores de tipo medio y también en los dolores viscerales, porque tiene un efecto relajante sobre la fibra muscular lisa. Se administra frecuentemente en pacientes postoperatorios y para controlar el dolor cólico renal o biliar. Puede aplicarse además en el tratamiento del reumatismo, por su acción antiinflamatoria.

Este fármaco se comercializa también asociado a espasmolíticos y otros analgésicos. La dosis habitual es de 500 mg para los adultos. Se absorbe bien por vía oral. Puede administrarse también por vía parenteral y rectal. Por vía intravenosa produce una intensa sensación de sofoco, palpaciones, hipotensión y náuseas, que se reducen administrando el fármaco muy lentamente.

Otros analgésicos antitérmicos

Genéricamente, los AINE son analgésicos por su potente efecto antiinflamatorio-antirreumático, pero no se incluyen aquí (Cap. 57).

Sin embargo, algunos han sido comercializados también como analgésicos, por su eficacia y, al parecer, buena tolerancia. Entre ellos se encuentran el dexketofreno, el ibuprofeno y el ketorolaco. Sin embargo, participan de los mismos efectos adversos, que no son despreciables.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

En el dolor crónico, fundamentalmente de causa tumoral, es imprescindible asegurarse de que el paciente no sufre. Y deben emplearse gradualmente todos los fármacos necesarios para controlar el dolor, tanto el que se presenta de forma continua, con diferentes grados de intensidad, como las exacerbaciones.

Clasificando el dolor en leve, moderado y severo, pueden seleccionarse diferentes tipos de fármacos. El primero a elegir sería el paracetamol. La asociación con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, Cap. 57), resulta eficaz, pero tiene frecuentes efectos adversos, como la interferencia con la agregación plaquetaria o las frecuentes molestias gastrointestinales.

Cuando el dolor es moderado, la asociación de codeína potencia el efecto de los anteriores.

A partir de aquí, el tratamiento del dolor asienta en los analgésicos narcóticos. Sin embargo, en el dolor neuropático son poco eficaces, pero disminuye las dosis de otros fármacos a utilizar. También se potencia el efecto con el paracetamol o los AINE.

Es rara la adicción a los analgésicos narcóticos en los enfermos con enfermedad tumoral avanzada.

Cuando el dolor aparece de forma aguda, debe administrarse el analgésico aisladamente. Cuando son muy frecuentes los episodios y el dolor tiende a hacerse continuo, debe pautarse un tratamiento mantenido. Se debe probar con morfina por vía oral. La dosis, como orientación, puede estar en 20 mg/4 horas (120 mg/día). El máximo efecto varía de 20 a 90 minutos y la duración de 3 a 6 horas.

Cuando se ha conseguido el bienestar del paciente, se inicia el tratamiento con morfina de liberación sostenida, en sustitución de la primera, administrando la mitad de la dosis mencionada cada 12 horas. En este caso, el máximo está en 2-3 horas y la duración suele superar las 12 horas.

Si las dosis resultan insuficientes, deben incrementarse no más del 30% de la dosis previa. Igualmente, si el tratamiento antitumoral ha sido eficaz, las necesidades de analgésicos pueden disminuir; no debe reducirse más del porcentaje diario señalado, para evitar la privación.

El tramadol puede ser un fármaco eficaz, sólo ligeramente inferior a la morfina, aunque los pacientes, los médicos y las enfermeras prefieren la morfina. El tramadol presenta el inconveniente de que disminuye el umbral para las convulsiones a dosis relativamente bajas, lo que limita su uso. Si la intensidad del dolor es apreciable, no debe utilizarse, y todavía menos en patologías que presenten convulsiones.

La metadona es otra opción, pero sin ventajas sobre la morfina de liberación sostenida.

La meperidina, la morfina, la codeína y el tramadol deben disminuirse cuando existe insuficiencia renal si el tratamiento es prolongado y a dosis altas.

No está recomendado el empleo de buprenorfina en el tratamiento prolongado, aunque es un excelente analgésico para uso eventual.

Si el paracetamol se emplea asociado durante períodos prolongados, existe el peligro de producir hepatotoxicidad.

La vía oral es, desde luego, la vía de elección, pero existen alternativas por otras vías. Una de ellas es el fentanilo por vía transdérmica en parches de liberación sostenida. El máximo efecto está en 12 horas y dura 24, pero con apreciables variaciones. Si el dolor presenta variaciones de intensidad, es preciso añadir otro fármaco como la morfina por vía subcutánea, cuyo máximo está en 5-15 minutos y tiene una duración corta.

Ante el dolor severo puede emplearse la vía subcutánea, e incluso la intravenosa, administrando la morfina en perfusión continua por medio de una bomba. Por vía subcutánea, se emplea en solución concentrada para no infundir demasiado lí-

quido. Las bombas permiten regular el ritmo y, además, incrementar la infusión durante un corto período de tiempo para controlar las exacerbaciones del dolor. En el dolor crónico está muy difundida la técnica de «analgesia controlada por el paciente» (ACP): la automedicación se realiza por medio de estas bombas.

Junto a los analgésicos narcóticos, los antidepresivos y los sedantes como el clonazepam y la clonidina reducen apreciablemente las necesidades de mórficos. También los anticonvulsivos disminuyen a la mitad la percepción del dolor, particularmente en el dolor neuropático.

Cuando las cantidades de analgésicos opiáceos son muy elevadas, puede implantarse un reservorio raquídeo para la dosificación intratecal, con lo que las dosis empleadas son menores y, por tanto, también los efectos adversos. En fases terminales debe mantenerse la analgesia y añadir midazolam intravenoso o similares.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

En el orden de elección de los analgésicos, considerando sus efectos adversos, el primero es el paracetamol y después el ácido acetilsalirílico y las pirazolonas. El paracetamol es el menos potente, pero también el menos peligroso. El metamizol tiene un efecto relajante sobre la fibra muscular lisa, por lo que puede emplearse para los dolores viscerales y cólicos.

2.

El paracetamol es también el primer antipirético recomendado. Sin embargo, no es el más eficaz. Su administración debe pautarse para evitar excesivas elevaciones de temperatura en los niños.

3.

El ácido acetilsalirílico está

contraindicado fundamentalmente en la úlcera gástrico-duodenal. En dosis antagónicas, los efectos secundarios son escasos. En todo caso, se indicará al enfermo que notifique sus molestias con rapidez.

4.

El ácido acetilsalirílico está contraindicado en los menores de 16 años cuando presentan enfermedad vírica, porque está demostrado que existe una relación con el síndrome de Reye.

5.

Como ya se ha señalado, el paracetamol es el analgésico recomendado en primer lugar, porque en dosis terapéuticas está libre de efectos adversos. Sin embargo, no se deben incrementar excesiva-

mente las dosis porque puede producir necrosis hepática aguda, sobre todo en las personas con afección previa.

6.

Con el uso prolongado del ácido acetilsalirílico y de las pirazolonas aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos, entre ellos la hemorragia, sobre todo en enfermos anticoagulados. Además, en las personas de edad avanzada no es infrecuente la intoxicación.

7.

Como precaución, la administración de analgésicos por vía intravenosa debe hacerse diluyendo el fármaco e inyectándolo lentamente en un tiempo prudencial, por ejemplo, un minuto.

Fármacos hipnóticos

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisa el mecanismo del sueño y la definición de insomnio, sus causas y tratamiento, describiendo los grupos de fármacos que se clasifican como hipnóticos.

MECANISMO DEL SUEÑO

El sueño se desarrolla de forma cíclica a lo largo de todo el período en que el individuo se encuentra dormido. Estos ciclos se componen, cada uno, de dos fases de distintas características: NREM, de sueño lento o profundo, y REM, de sueño rápido o paradójico.

Fase de sueño NREM o NO REM

Es la fase del sueño «sin movimiento rápido de los ojos» (*no rapid eye movement*), que se subdivide en cuatro niveles.

El sueño se inicia en el nivel 1 de esta fase: en el EEG se aprecia una progresiva ralentización. El nivel 2, de sueño intermedio, sucede al nivel 1, y en él progresa la ralentización del EEG, con un aumento de amplitud de las ondas; en este nivel se permanece durante el 40-50 % del período de sueño. Los niveles siguientes, 3 y 4, se denominan de sueño profundo o de ondas lentas, más amplias todavía; suponen el 20 % del tiempo de sueño.

Fase de sueño REM

Es la fase del sueño «con movimiento rápido de los ojos» (*rapid eye movement*). Se denomina también fase de sueño paradójico. Se inicia de forma repentina, sucediendo a la fase NREM, y tiene tres características:

1. Registro electroencefalográfico que recuerda al paciente despierto, con alta frecuencia y baja amplitud de ondas (de ahí la denominación de sueño paradójico o rápido).
2. Atonía e inactividad de todos los músculos voluntarios, excepto la musculatura extrínseca del ojo.
3. Movimiento rápido de los ojos. En esta fase REM se producen los sueños.

Estructura del sueño

Las fases se suceden alternativamente en ciclos de 90 a 120 minutos de duración, de forma que en una noche se repiten de cuatro a cinco ciclos.

El comienzo del sueño se produce en el nivel 1 de NREM, de muy breve duración. A continuación, se suceden los niveles 2, 3 y, finalmente, el 4. Luego, reaparecen el 3 y el 2, y se pasa bruscamente a la fase REM. Sin pasar por el nivel 1, se repite el ciclo.

Sin embargo, en la segunda mitad de la noche sólo se producen alternativamente el sueño de nivel 2 NREM y el sueño REM.

INSOMNIO

El insomnio se caracteriza por la corta duración del sueño, o la dificultad para iniciarla y mantenerla. La persona que padece insomnio duerme pocas horas, le cuesta mucho conciliar el sueño y se despierta con frecuencia. Durante el día, el paciente tiene una sensación de falta de sueño, cansancio, falta de concentración, irritabilidad y ansiedad.

Seguramente, todas las personas han sufrido, aunque de forma leve, episodios de insomnio, y hasta un 10 % de la población padece insomnio de forma constante. Es, por tanto, un problema frecuente y grave.

El insomnio es más un síntoma que una enfermedad, y se debe a múltiples causas.

Suele ser transitorio cuando está producido por cambios del entorno (distinta cama, distinta habitación, temperatura inadecuada, luminosidad excesiva, etc.) o por el desajuste horario (*jet lag*), que se produce en los vuelos transoceánicos. La aparición de enfermedades agudas es también una causa frecuente del insomnio transitorio, así como el uso de determinados fármacos, como los broncodilatadores o los betabloqueantes.

El insomnio prolongado se debe a múltiples causas: enfermedades médicas o psiquiátricas, o alteraciones psicológicas. El consumo prolongado de drogas o alcohol, la ansiedad y la depresión son también motivos frecuentes.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Los fármacos hipnóticos se emplean para el tratamiento del insomnio, pero no todos los casos de insomnio deben tratarse con estos fármacos.

Recomendaciones higiénicas, como realizar ejercicio, eliminar el alcohol, la cafeína y la nicotina, y evitar las siestas, pueden ser suficientes para regularizar el sueño y anular el insomnio.

En el otro extremo, el insomnio debido a trastornos psiquiátricos requiere naturalmente el tratamiento de la enfermedad subyacente, que suele ser suficiente para hacer desaparecer los problemas de sueño. El tratamiento de otras enfermedades médicas y neurológicas puede hacer desaparecer el problema sin necesidad de recurrir a los hipnóticos.

En ocasiones, el insomnio es consecuencia de la ansiedad o del dolor; la administración de un ansio-

lítico o de un analgésico, según el caso, es suficiente para que el sujeto consiga dormir sin dificultad.

Finalmente, un reducido grupo de personas precisa fármacos hipnóticos para solucionar su insomnio, generalmente de forma transitoria.

No se aconseja el uso prolongado (durante semanas o meses), de fármacos de este grupo, porque puede causar «insomnio de rebote», tolerancia y síndrome de abstinencia cuando se retiren.

FÁRMACOS HIPNÓTICOS

El hipnótico ideal debe inducir un sueño muy parecido al fisiológico, alterando muy poco la proporción entre sus distintas fases. Se administra por vía oral, y debe permitir una rápida inducción del sueño con una duración en torno a las ocho horas. Asimismo, no debe producir efectos adversos inmediatos durante la vigilia, ni tampoco tardíos.

Muchos de los fármacos que se exponen en este capítulo presentan efectos distintos según las dosis y las vías de administración utilizadas.

En efecto, los hipnóticos en dosis bajas tienen como efecto inicial la sedación, efecto que no tiene nada que ver con la acción ansiolítica. De hecho, hay fármacos ansiolíticos, como la buspirona, que no tienen acción sedante. A veces estos dos conceptos se asocian equivocadamente, porque en el conjunto de las benzodiacepinas, la ansiolisis, la sedación y la hipnosis son fenómenos que dependen de la dosis.

Con una dosis algo mayor que la ansiolítica por vía oral se logra inducir el sueño; se comportan como fármacos hipnóticos produciendo un sueño semejante al natural, que permite despertar con los estímulos externos habituales.

En dosis más altas, por vía intravenosa, el paciente se sitúa en un plano anestésico, es decir, en situación de pérdida de conciencia que no se recupera fácilmente por medio de estímulos externos intensos. Se aprovecha en clínica para la inducción e incluso el mantenimiento de la anestesia. Por ejemplo, el midazolam por vía oral produce un sueño fisiológico y por vía intravenosa produce un efecto anestésico.

En dosis todavía más elevadas, se deprimen otras áreas del cerebro distintas de las que participan en el mecanismo del sueño, como el centro

respiratorio y el centro vasomotor. Por lo tanto, las dosis tóxicas producen coma, hipoventilación y shock circulatorio.

En este capítulo se estudian los fármacos que se utilizan fundamentalmente en el tratamiento del insomnio, aunque puedan tener otras aplicaciones; no se incluyen aquellos que, clasificados por su acción fundamental en otros grupos, tengan también propiedades hipnóticas (véase el Cap. 20).

Barbitúricos

En la actualidad no está justificado su uso al disponerse de otros hipnóticos de igual potencia, pero con muy pocos efectos adversos, como las benzodiacepinas. Sin embargo, el tiopental, barbitúrico de acción corta o ultracorta, se emplea como inductor anestésico (Cap. 15) y, excepcionalmente, en el tratamiento del estado epiléptico. Asimismo, el fenobarbital, de acción prolongada, se emplea como antiepileptico (Cap. 17).

Benzodiacepinas

Se estudian también en el Capítulo 20.

Parece que todas las benzodiacepinas actúan facilitando la inhibición central producida por el neurotransmisor GABA (ácido γ-aminobutírico). El bloqueo del sistema GABA, entre otras acciones, provocaría estados de hiperestimulación, como pueden ser las convulsiones. Por tanto, las benzodiacepinas producen fenómenos de inhibición de la actividad: son sedantes, hipnóticos, miorelajantes centrales y anticonvulsivos.

Las propiedades farmacológicas y las indicaciones dependen de cada fármaco, pero también de la dosis. En el Cuadro 12-la y b se agrupan las benzodiacepinas según su duración y se señalan las principales indicaciones de cada una de ellas, si producen metabolitos activos y la dosis media habitual para el tratamiento del insomnio.

Algunos fármacos del grupo se clasifican como ansiolíticos, pero en dosis altas se emplean para el tratamiento del insomnio, como ocurre con el clorazepato, el clordiazepóxido, el ketazolam, el pinazepam, el quazepam y el bentazepam (este último pertenece al grupo de las benzodiacepinas de acción corta). Debe quedar claro que todos estos fármacos son hipnóticos suaves.

El diazepam, una de las primeras benzodiace-

pinas empleadas y con la que más experiencia se tiene, se puede utilizar como ansiolítico, pero frecuentemente se emplea como hipnótico y, por vía intravenosa, como auxiliar en la anestesia. Por su menor potencia, no se incluye en este capítulo.

Sin embargo, el brotizolam, el midazolam y el triazolam, de acción corta, se utilizan por vía oral exclusivamente como agentes hipnóticos, al ser más potentes. El loprazolam y el lormetazepam, ambos de acción intermedia, y algunos de acción prolongada, como el flunitrazepam, el flurazepam y el nitrazepam, también se clasifican en el grupo de los hipnóticos. Poseen asimismo otras aplicaciones, según se indica en el Cuadro 14-la y b.

Los hipnóticos sólo están indicados en el insomnio transitorio o de corta duración, de modo que se prefiere el uso de las benzodiacepinas de semivida corta o intermedia (porque los efectos adversos residuales al despertar son escasos), y siempre durante un tiempo no superior a tres semanas.

No es frecuente la aparición de irritabilidad, aunque en las de acción intermedia y prolongada puede mantenerse un cierto grado de somnolencia. Tampoco se suelen presentar trastornos de la marcha y de la conducta.

Con las benzodiacepinas de acción corta pueden producirse efectos paradójicos: cuadros de ansiedad, confusión, sonambulismo, agitación, insomnio y amnesia anterógrada (olvido de lo ocurrido en las horas anteriores a la ingestión del fármaco). Estos efectos se han descrito especialmente con el triazolam, de semivida muy corta, aunque no son muy frecuentes.

Con el tratamiento prolongado, la interrupción brusca y el uso de benzodiacepinas de acción corta se produce un «insomnio de rebote» (reaparición del insomnio); con las de acción prolongada, el efecto es poco relevante.

Con el uso prolongado puede presentarse también tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia, distinto del «insomnio de rebote». Ambos efectos se reducen al mínimo con una pausa de retirada lenta y progresiva.

A pesar de todo lo comentado, las benzodiacepinas presentan muchos menos efectos secundarios que los barbitúricos, porque su mecanismo de acción, aunque semejante, es mucho más selectivo sobre el sueño.

Cuadro 14-1a**BENZODIACEPINAS: CARACTERÍSTICAS, USOS Y DOSIS**

NOMBRE FARMACOLÓGICO	NOMBRE COMERCIAL	ANSIEDAD	INSOMNIO	CONVULSIONES	ESPASTICIDAD	ABSTINENCIA ALCOHOL	INDUCTOR ANESTÉSICO	PÁNICOS	METABOLITO ACTIVO	DOSIS INSOMNIO (mg)
ACCIÓN CORTA										
Bentazepam	Tiadepona®	+	+					No	50	
Brotizolam	Sintonal®		+					Sí	0.25	
Midazolam	Dormicum®	+	+	+	+	+		Sí	7.5	
Triazolam	Halción®		+					No	0.25	
ACCIÓN INTERMEDIA										
Alprazolam	Trankimazín®	+					+	No		
Clotiazepam	Distensán®	+						No		
Loprazolam	Somnovit®		+					No	1-2	
Lorazepam	Orfidal®	+	+	+	+	+		No	4	
Lormetazepam	Noctamid®		+					No	1-2	
Oxazepam	Adumbram®	+						No		

Otros hipnóticos**Clometiazol**

Es un sedante, hipnótico y anticonvulsivo (estadio epiléptico). Se ha utilizado en la psicosis aguda del *delirium tremens*.

Por vía oral, utilizado como hipnótico durante pocos días, se tolera bien. Se ha retirado la preparación por vía intravenosa para el estadio epiléptico o la psicosis, a causa de su efecto acumulativo, que produce coma y depresión respiratoria, sobre todo en presencia de insufi-

ciencia hepática. Es un fármaco difícil de dosificar.

Meprobamato

Se emplea poco, porque no ofrece ventajas sobre los otros.

Zolpidem

Tiene un comienzo de acción rápido (se recomienda tomarlo acostado) y de corta duración. Sin embargo, puede causar somnolencia residual. También produce mareo y, en un apreciable número de casos, pesadillas.

Cuadro 14-16**BENZODIACEPINAS: CARACTERÍSTICAS, USOS Y DOSIS**

NOMBRE FARMACOLÓGICO	NOMBRE COMERCIAL	ANSIEDAD	INSOMNIO	CONVULSIONES	ESPASTICIDAD	ABSTINENCIA ALCOHOL	INDUCTOR ANESTÉSICO	PÁNICOS	METABOLITO ACTIVO	DOSIS INSOMNIO (mg)
ACCIÓN LARGA										
Bromazepam	Lexatin®	+							No	
Clobazam	Novaferen®	+	+						Sí	
Clonazepam	Rivotril®		+						No	
Clorazepato	Tranxilium®	+	+			+			Sí 25	
Clordiazepóxido	Huberplex®	+	+			+			Sí 20	
Diazepam	Valium®	+	+	+	+	+	+		Sí 15	
Flunitrazepam	Rohipnol®		+				+		Sí 1	
Flurazepam	Dormodor®		+						No 30	
Halazepam	Alapryl®	+							Sí	
Ketazolam	Sedotine®	+	+						Sí 45	
Nitrazepam	Suremade®		+	+					No 10	
Pinazepam	Duna®	+	+						Sí 10	
Quazepam	Quierdorm®	+	+						Sí 10	

Zopiclona

Se trata de un hipnótico con una buena tolerancia. Es muy parecido a las benzodiacepinas.

Prometazina y doxilamina

Todos los antihistamínicos de primera generación producen somnolencia. La doxilamina se emplea

especialmente como hipnótico. La prometazina se utiliza, por vía intramuscular, como premedicación anestésica asociada a la meperidina, aunque también está comercializada como hipnótico, en asociación por vía oral.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Frecuentemente, el insomnio se resuelve regularizando la forma de vida. En este sentido, deben hacerse algunas recomendaciones:

a. Se fijará una hora concreta para acostarse. b. Se evitarán las siestas. c. No se tomarán bebidas excitantes (bebidas de cola, cafeína y alcohol). Se evitará la nicotina (tabaco) d. Si en 30 minutos no se ha conciliado el sueño, se levantará e iniciará una actividad (TV, lectura). Deberá acostarse de nuevo cuando se note can-

sado, e. Se practicará ejercicio de forma habitual, por la tarde, pero 3 ó 4 horas antes de acostarse. f. No se debe acostar con apetito, pero tampoco después de haber ingerido una cena copiosa.

2.

El tratamiento farmacológico permanente o prolongado del insomnio no está justificado. Deben tratarse las causas, frecuentemente de índole psiquiátrica. El mantenimiento de los hipnóticos puede generar, al menos, dependencia psíquica.

3.

Actualmente, los fármacos recomendados son los de actividad hipnótica del grupo de las benzodiacepinas, porque se toleran bien.

4.

La retirada de los hipnóticos debe hacerse de forma gradual, reduciendo la dosis progresivamente, durante varias semanas. De este modo se evita la aparición del síndrome de abstinencia.

5.

Se debe desaconsejar el uso de barbitúricos como hipnóticos.

Farmacología de la anestesia

INTRODUCCIÓN

La anestesia pretende anular el dolor y otras sensaciones en los pacientes que son sometidos a manipulaciones quirúrgicas.

Dependiendo del tipo de intervención, y de la localización y extensión del área a intervenir, se aplicará anestesia general o local.

ANESTESIA GENERAL

Se define como un estado de pérdida de conciencia, con anulación de la sensación dolorosa en todo el organismo, inducido por fármacos y recuperable tras la supresión de los mismos. Se habla de «plano anestésico» cuando el paciente se encuentra en situación de coma, sin respuesta alguna a los estímulos dolorosos, con abolición de los reflejos, y que se recupera con facilidad después de suprimidos los fármacos que han provocado esta situación.

El paciente anestesiado se mantiene en situación artificial, precisando una estrecha monitorización y, en la mayor parte de las ocasiones, asistencia respiratoria.

En la actualidad, los fármacos utilizados y el desarrollo de los métodos empleados hacen que la anestesia sea una técnica muy segura, con escasa mortalidad y morbilidad.

En este capítulo se describen los fármacos que se emplean exclusivamente como anestésicos y

aquellos que, con otras indicaciones, se emplean como complementarios. Asimismo, dependiendo del fármaco utilizado, podrá aplicarse para la inducción, el mantenimiento o para ambas fases de la anestesia. Se dividen en dos grupos: anestésicos inhalatorios y anestésicos intravenosos. Junto a estos dos grupos se utilizan los relajantes musculares, que se estudian en el Capítulo 11.

Anestésicos inhalatorios

Se administran por vía inhalatoria. El paciente respira el anestésico a través de un circuito, por el que circula el flujo de oxígeno programado en la máquina de anestesia. Excepto el protóxido de nitrógeno, que se presenta en forma gaseosa, consisten en líquidos que precisan un vaporizador específico para que se puedan volatilizar e incorporar al oxígeno que inspira el paciente. Estos vaporizadores permiten también dosificar las concentraciones precisas que se han de administrar.

Actúan produciendo una depresión progresiva de la actividad eléctrica, desde la corteza cerebral hacia los núcleos básales, el tronco encefálico y la médula.

La eficacia de estos agentes inhalatorios depende de varios factores: en primer lugar, de la potencia de cada fármaco; pero también de las presiones parciales alcanzadas en el alvéolo, en la sangre y en el cerebro, hasta que se logra el equi-

librio; para ello es preciso mantener la presión parcial del anestésico en el aire alveolar. Si se aumenta el volumen de ventilación alveolar, la presión parcial será mayor. Si el gasto cardíaco es alto, se tardará más en alcanzar la presión suficiente, al producirse una mayor extracción del fármaco hacia la sangre. Cuanto más elevada sea la presión parcial alveolar, mayores presiones se alcanzarán en la sangre, pero si el anestésico es muy soluble, tardará mucho en alcanzar presiones parciales suficientes; por consiguiente, no se alcanzarán las necesarias en el cerebro. Finalmente, si la presión parcial en la sangre es alta, también lo será en el cerebro, y producirá el efecto anestésico. Sin embargo, este equilibrio de las presiones parciales sólo tiene importancia para la inducción anestésica, y en la actualidad ésta no se practica con fármacos inhalatorios, sino con fármacos intravenosos, a excepción de los niños. Cuando éstos están despiertos, la aplicación de una mascarilla es más fácil que la canulación de una vena para administrar el fármaco intravenoso correspondiente. Además, los niños toleran mejor los anestésicos volátiles que los intravenosos.

Exceptuando el protóxido de nitrógeno, el resto de los anestésicos inhalatorios no tienen efecto analgésico, por lo que es preciso alcanzar un plano anestésico muy profundo y evitar así la percepción del estímulo doloroso.

Protóxido de nitrógeno u óxido nitroso (N_2O)

Es el único que se prepara en forma gaseosa, dosificándose con su rotámetro o medidor de flujo correspondiente a través de la máquina de anestesia. Tiene una escasa solubilidad, por lo que el comienzo y el final del efecto son casi inmediatos.

Tiene propiedades analgésicas y es poco potente como anestésico, por lo que se utiliza asociado: se aplica siempre como anestésico basal para disminuir las cantidades necesarias de otros fármacos, ya sean inhalatorios o intravenosos.

Se administra en concentraciones del 60 %, es decir, se programa en la máquina de anestesia una mezcla de gas al 33 % de oxígeno y el 66 % de protóxido de nitrógeno. Si el paciente está hipóxico, la concentración de N_2O deberá reducirse, para aumentar la fracción de O_2 inspirada.

Halotano

Es un potente anestésico, pero no tiene efecto analgésico y posee poca capacidad como relajante muscular. La inducción anestésica es rápida, sin que se presenten fases de excitación. Sin embargo, la recuperación es lenta, apareciendo frecuentemente temblor y rigidez muscular, a veces con obstrucción de la vía respiratoria. Es broncodilatador, por lo que se aplica en pacientes con broncoespasmo durante la anestesia. También es un depresor respiratorio. Produce una importante disminución de la presión arterial por vasodilatación y sobre todo por depresión miocárdica. Causa bradicardia y, además, otros tipos de arritmias más graves cuando se administran catecolaminas. También aumenta la presión intracraneal por vasodilatación cerebral, por lo que no debe emplearse en los pacientes con procesos cerebrales expansivos.

Aunque no es frecuente, puede producir hepatitis aguda grave, que aparece a los pocos días de la anestesia.

Asociado al N_2O , se utiliza en concentraciones del 1.5 %, manteniendo al paciente en respiración espontánea. Con relajación muscular, las concentraciones precisas son más bajas, entre el 0.5 y el 1% (véanse técnicas con relajación muscular).

Está contraindicado en la hipertensión intracraneal, la insuficiencia cardíaca, el feocromocitoma y cuando se emplean catecolaminas. Tampoco debe utilizarse cuando existen antecedentes de hepatotoxicidad.

Isofluorano

De comienzo y finalización rápida, tiene un apreciable efecto relajante. Produce menor depresión cardíaca que el halotano. No causa arritmias con la asociación de catecolaminas. Es broncodilatador, y no eleva la presión intracraneal ni es hepatotóxico.

Puede causar hipoperfusión en las enfermedades coronarias. La hipotensión depende de la dosis utilizada.

Desflurano

Relativamente nuevo como agente del grupo, con un comienzo y finalización del efecto más rápidos que los anteriores, incluido el isofluorano. Produce hipotensión, arritmias y bradicardia.

Sevoflurano

También relativamente nuevo, es similar al desflurano en cuanto a rapidez, pero con menos efectos cardíacos.

Anestésicos intravenosos

Tiopental

Es un barbitúrico de acción muy corta. La aparición del efecto es inmediata y dura entre 15 y 20 minutos. Posteriormente, el paciente permanece más tiempo con sueño profundo, pero no permite la manipulación dolorosa. El rápido inicio y el retraso en la eliminación (por acumulación en la grasa) se deben a su gran liposolubilidad.

Es el fármaco más utilizado como inductor anestésico. Si la intervención quirúrgica es muy corta (p. ej., la reducción de una fractura), el tiopental puede ser suficiente, sin necesidad de fármacos para el mantenimiento. Sin embargo, existen otros fármacos más ventajosos por su acción más corta (midazolam, propofol).

El tiopental se administra por vía intravenosa, en dosis de 3-5 mg/kg, lentamente, en un período de 15 a 30 segundos; mientras se está infundiéndolo, el paciente comienza a tener sueño, y enseguida ya no responde a los estímulos; hay anulación de los reflejos, entre ellos el palpebral, que sirve de referencia para interrumpir la administración; al mismo tiempo, produce depresión respiratoria hasta la apnea, por lo que se precisa asistencia respiratoria.

Puede producir bradicardia e hipotensión, fundamentalmente por depresión miocárdica, con disminución del gasto cardíaco. También causa liberación de histamina, observándose en ocasiones la presencia de exantema, que desaparece con rapidez. No es frecuente el laringoespasmo. La administración debe vigilarse, ya que es muy irritante y produce flebitis; si hay extravasación, causa necrosis del tejido celular subcutáneo.

Está absolutamente contraindicado en los pacientes que padecen porfiria.

Diazepam

Es la benzodiacepina más conocida (Caps. 14 y 17), con propiedades ansiolíticas, relajantes musculares, hipnóticas y anticonvulsivas. Puede utili-

zarse como inductor anestésico administrado por vía intravenosa. Sin embargo, es más lento que el tiopental y mucho menos potente. Tiene la ventaja de que carece de efectos cardiovasculares y que los efectos respiratorios son escasos.

Suele utilizarse más como complemento: administrado antes que el tiopental, reduce la dosis de éste. También se usa en la anestesia local, para mantener a los pacientes sin ansiedad durante la intervención.

Deben evitarse las dosis altas y repetidas, para que no se prolongue excesivamente el efecto (porque sus metabolitos son activos). Se utiliza también, asociado a la ketamina, para evitar los sueños y alucinaciones que ésta produce.

Entre sus inconvenientes debe destacarse que las dosis precisas para que se produzca el efecto varían mucho de un paciente a otro. En concreto, los enfermos de edad avanzada son muy sensibles al diazepam, con un importante efecto hipnótico, repercusión hemodinámica y depresión respiratoria; en los ancianos, el metabolismo disminuye.

Produce dolor durante la inyección, por irritación, con la consecuente flebitis. No es hidrosoluble; al diluirlo adquiere un aspecto blanquecino turbio.

Las dosis suelen ser de 5 a 10 mg, como auxiliar en la inducción anestésica.

El midazolam lo sustituye con ventajas en todas sus indicaciones.

Midazolam

Se trata de una benzodiacepina semejante al diazepam, que tiene la ventaja de ser hidrosoluble, de acción corta, con un metabolismo más rápido y sin metabolitos activos. La semivida del diazepam es de más de 20 horas y la del midazolam, de 1 a 4. No produce flebitis ni dolor durante la infusión.

Su poder hipnótico-anestésico es mayor, de forma que se emplea como inductor anestésico y no como el diazepam, que se usa como auxiliar.

Flunitrazepam

Es una benzodiacepina que se incluye en el grupo de los hipnóticos (Cap. 14). Puede utilizarse como inductor anestésico, administrándolo por vía intra-

venosa en dosis de 2 mg. Su efecto es rápido, pero se prolonga demasiado. Se utiliza muy poco.

Etomidato

Es un inductor anestésico de rápida y corta acción, más breve que el tiopental.

No produce hipotensión ni disminución del gasto cardíaco. La depresión respiratoria es menor que con el tiopental. Es frecuente la aparición de rigidez muscular. Cuando el paciente despierta, a los pocos minutos de administrado el fármaco, presenta frecuentemente mioclonías y temblores. La infusión es casi siempre dolorosa y con frecuencia aparece flebitis.

Es adecuado como inductor anestésico en sustitución del tiopental, sobre todo en los pacientes con compromiso hemodinámico y en las personas de edad avanzada. También se utiliza, por su corta duración, en intervenciones breves.

Puede producir insuficiencia suprarrenal aguda cuando se emplea etomidato en perfusión continua.

Propofol

Inductor anestésico de acción y recuperación ultrarrápidas. Es hipnótico, pero no analgésico. Con dosis de inducción anestésica produce hipotensión, depresión miocárdica y apnea. Como el diazepam, produce dolor por irritación de la vena, al infundirlo.

Ketamina

Es un buen anestésico, que puede utilizarse en la inducción y para intervenciones cortas: su efecto aparece rápidamente y dura 40 minutos. No produce depresión respiratoria, pero sí taquicardia e hipertensión, por hiperestimulación simpática. Por este motivo, puede utilizarse en pacientes hipotensos. Es también broncodilatador.

Puede administrarse por vía intramuscular, por lo que resulta adecuado para niños que no colaboran. En concreto, se utiliza para la inducción anestésica en niños con tetralogía de Fallot, para evitar las crisis hipóxicas provocadas por el llanto y la agitación debidos al miedo, a pesar de que puede producir un aumento de la presión en la arteria pulmonar.

Tiene como inconveniente el hecho de que son muy frecuentes los sueños desagradables, las alu-

cinaciones y los trastornos psíquicos al despertar; estos efectos se reducen al mínimo con la asociación de midazolam. Además, se produce hipersecreción salival, que se evita añadiendo atropina.

Fentanilo (Cap. 12)

Es un analgésico narcótico 100 veces más potente que la morfina. Su duración como anestésico es de unos 30 minutos. Produce una gran analgesia sin causar apenas afectación hemodinámica, por lo que las dosis pueden ser elevadas sin grandes riesgos. Sin embargo, al tratarse de un analgésico narcótico, presenta otros importantes efectos secundarios: la depresión respiratoria es intensa y puede producir vómitos y broncoconstricción.

Se asocia al droperidol para producir neuroleptoanalgesia, porque ambos se complementan en sus acciones (véase Técnicas de anestesia general).

Utilizado en dosis repetidas o en perfusión continua (como es habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos), tiene efecto acumulativo, aumentando mucho su duración.

Alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo

Todos son derivados del fentanilo pero son más potentes que éste, con un inicio de acción muy rápido y una duración muy corta. El más rápido es el remifentanilo. Por ejemplo, el sufentanilo empieza su efecto en un minuto; el remifentanilo lo hace en 30 segundos y dura 10 minutos.

Suelen emplearse en perfusión continua, como analgésico durante la anestesia o para la sedoanalgesia de enfermos en cuidados intensivos.

Los efectos adversos son similares a los del fentanilo, aunque el sufentanilo parece producir menos frecuencia e intensidad de los mismos.

Dehidrobenzoperidol (DBP) o droperidol

Neuroléptico incluido entre los antipsicóticos, del grupo de las butirofenonas (Cap. 19). Bloquea los receptores dopaminérgicos del SNC. De forma selectiva, produce indiferencia, desinterés y desconexión psíquica con el medio: el paciente se encuentra aletargado pero no dormido. Disminuye la actividad motriz y la ansiedad. Tiene la ventaja de ser antiemético.

Generalmente se utiliza asociado al fentanilo, para producir neuroleptoanalgesia, técnica que se menciona en este capítulo.

Como efectos adversos puede producir vasodilatación y la consiguiente hipotensión por su efecto bloqueante de los receptores a del sistema simpático. En dosis altas produce efectos extra-piramidales apreciables, como temblor y rigidez. Asimismo, potencia la depresión respiratoria de los opiáceos.

Su duración en la anestesia es de cuatro horas, aunque su efecto se prolonga una vez finalizada ésta.

Thalamonal

Es la asociación de droperidol y fentanilo, y se utiliza para producir neuroleptoanalgesia. Sin embargo, esta asociación comercial no es recomendable, porque el tiempo de acción de los dos fármacos es distinto, de forma que frecuentemente se administran dosis excesivas del neuroléptico, porque dura más que el fentanilo.

Las dosis, por mililitro de preparado, son de 2.5 mg de DBP y 0.05 mg de fentanilo, iguales que las comercializadas por separado. En nuestro país ya no se comercializa.

Relajantes musculares

En la mayor parte de las técnicas de anestesia general se emplea la relajación muscular, que se consigue por medio de los relajantes musculares o bloqueantes de la placa motora (Cap. 11).

En la inducción anestésica se emplea la succinilcolina, un relajante despolarizante de corta duración, para la intubación rápida del paciente. En el mantenimiento se utilizan relajantes no despolarizantes, también denominados «curarizantes», de acción más prolongada (pancuronio, vecuronio, cisatracurio). El pancuronio ha dejado de comercializarse.

Finalizada la intervención, en el momento de despertar al paciente, el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes se antagoniza con anticolinesterasas. Para un individuo adulto se administran 2.5 mg de neostigmina y 1 mg de atropina, a fin de evitar los efectos muscarínicos que aquélla produce (bradicardia) (véase el Cap. 8).

Técnicas de anestesia general

Introducción

La anestesia general puede dividirse en cuatro fases, cada una de ellas con diferentes objetivos, características y tipos de fármacos empleados: preanestesia, inducción anestésica, mantenimiento de la anestesia, y fase de despertar y vigilancia postanestésica.

Preanestesia

Su finalidad es conocer con exactitud las peculiaridades del enfermo y prepararlo adecuadamente para la inducción anestésica.

La visita preanestésica permitirá estudiar con particular detalle la medicación que está recibiendo el paciente, porque muchos fármacos pueden producir interacciones farmacológicas con las anestesias, con efectos indeseables; como los antiparkinsonianos, los antihipertensivos, los inhibidores de la MAO, los bloqueantes adrenérgicos y otros. Si el enfermo está siendo tratado con glucocorticoides, se produce la inhibición de la corteza suprarrenal; la anestesia y la cirugía suponen un estrés que exige un aumento de la dosis de corticoides. Asimismo, los pacientes diabéticos presentarán elevaciones de la glucemia como respuesta al estrés quirúrgico, por lo que frecuentemente precisarán que se aumente la insulina.

Dentro de esta fase tiene especial importancia la medicación que se administra antes de la anestesia, o medicación preanestésica, también conocida como «premedicación». Con ella se pretende evitar la ansiedad y el miedo frente a la próxima intervención quirúrgica y anular el recuerdo desagradable (amnesia); también se facilita la inducción anestésica, al reducir la cantidad de medicación precisa para ello.

Por lo general, la medicación preanestésica se administra por vía intramuscular, dos horas antes de iniciar la inducción anestésica. Suele utilizarse un analgésico y un neuroléptico (fentanilo y droperidol); también pueden asociarse un analgésico y un hipnótico (morfina o fentanilo y midazolam o diazepam); en otras ocasiones se administra un hipnótico o ansiolítico potente (midazolam, por ejemplo).

A estos fármacos se añade habitualmente un antagonista colinérgico muscarínico, como la atropina o la escopolamina.

En los niños, la premedicación debe ser más cuidadosa si cabe, por la importante ansiedad que presentan y por su lógica falta de colaboración. En ocasiones, la propia enfermedad exige mantener al paciente muy sedado. Por ejemplo, en la tetralogía de Fallot, entre otras alteraciones, los enfermos tienen una estenosis del infundíbulo de la arteria pulmonar. El llanto del niño, por miedo y ansiedad, puede causar un mayor estrechamiento del infundíbulo, produciéndose una crisis hipóxica durante la inducción anestésica, lo que aumenta el riesgo.

Fármacos utilizados

La meperidina es un analgésico narcótico, menos potente que la morfina, descrito en el Capítulo 12. Con este analgésico se pretende producir analgesia y somnolencia, para reducir las dosis necesarias en la anestesia, así como sensación de bienestar. Generalmente se asocia a la prometazina, un antihistamínico con propiedades hipnóticas (Caps. 12 y 14), para potenciar el efecto sobre el sueño.

También se utiliza el fentanilo (0.05-0.1 mg), asociado o no a droperidol, anteriormente mencionados.

La morfina, en dosis de 10 mg por vía intramuscular, puede constituir también una premedicación adecuada (Cap. 12).

También se emplea el midazolam, potente ansiolítico, en dosis de 10 mg por vía intramuscular, y por vía oral o intranasal en los niños.

Suele asociarse atropina o escopolamina, como antagonistas colinérgicos, para bloquear los reflejos vagales que puedan producirse, para reducir la bradicardia que algunos anestésicos puedan ocasionar, y para disminuir la producción de saliva y de secreciones de la vía respiratoria, facilitando así la intubación endotraqueal (Cap. 8).

La atropina se administra en dosis de 0.5 mg por vía intramuscular, al mismo tiempo que los otros fármacos. Produce más taquicardia (por ser más vagolítica) que la escopolamina; por ello, esta última se emplea en pacientes con cardiopatías para evitar un excesivo aumento de la frecuencia

cardíaca; sin embargo, los reflejos vagales durante la anestesia van a ser más frecuentes que con la atropina. No obstante, la escopolamina disminuye más las secreciones bronquiales y faríngeas, y tiene un efecto sedante central, potenciando la acción de los hipnóticos o analgésicos utilizados en la premedicación.

Una dosis excesiva de ambos fármacos puede producir una elevada taquicardia, una gran sequedad de boca y faringe, visión borrosa y, en dosis altas, estimulación del SNC, con excitación y alucinaciones. En los niños es frecuente observar una piel enrojecida, seca y caliente, con fiebre, por bloqueo de la sudación.

Para evitar al paciente la desagradable sequedad de las mucosas, puede evitarse el anticolinérgico (atropina) en la premedicación, administrándolo en el momento de la inducción, por vía intravenosa, en la misma dosis. Por este motivo, actualmente se emplea mucho menos, excepto en los niños.

Inducción anestésica

El propósito es situar al enfermo en el plano anestésico con rapidez y la máxima seguridad. Por tanto, la inducción es rápida, practicándose la inmediata intubación traqueal del paciente y el sellado de la vía respiratoria, lo que evita la broncoaspiración. Generalmente, la inducción se realiza con anestésicos intravenosos, sobre todo con tiopental.

Los pasos son los siguientes: una vez canulada una vía venosa, se administra una cantidad moderada de midazolam o DBP y fentanilo para disminuir las necesidades de tiopental. Asimismo, se añaden 0.5 mg de atropina para evitar la bradicardia por efecto vagal. A continuación, se hace respirar oxígeno al paciente a través de la mascarilla, y se infunde muy lentamente tiopental, controlando la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. En 15 a 20 segundos se habrá conseguido el sueño del paciente con ausencia de reflejo parpebral y apnea. La dosis precisa es de unos 3 a 5 mg/kg. Seguidamente se añade succinilcolina, 1 mg/kg, para conseguir una relajación muscular completa y corta, lo que facilita la intubación del paciente. Desde la administración del tiopental se asiste al enfermo con ventilación manual a través de la mascarilla. A los 20 segundos de administrada la

succinilcolina se observarán fasciculaciones, especialmente si el paciente es delgado y musculoso. Cuando éstas cesan, el enfermo se encuentra relajado y se procede a la intubación. Después, se continúa la ventilación asistida mientras se metaboliza la succinilcolina y el paciente comienza a respirar. Hasta que eso ocurre, no se añade ningún otro relajante muscular, para evitar un doble bloqueo (Cap. 11). Aquí finaliza la inducción anestésica. A continuación se añade el anestésico seleccionado para el mantenimiento.

La técnica básica descrita tiene numerosas variantes, dependiendo de los fármacos empleados como inductores (midazolam, etomidato, propofol) y otros complementarios.

La inducción anestésica también puede realizarse con inhalatorios; generalmente se utilizan en los niños. Se realiza con O₂ al 30 %, N₂O al 60 % y otro anestésico inhalatorio, en concentraciones inicialmente altas, que se reducen rápidamente.

Técnicas de mantenimiento

La técnica se selecciona fundamentalmente según el tipo de intervención quirúrgica que vaya a realizarse.

Si el tipo de intervención quirúrgica no necesita relajación muscular, por ser de zonas superficiales (p. ej., una hemitiroidectomía), puede mantenerse al paciente en respiración espontánea con O₂ y N₂O y un anestésico inhalatorio.

Si la intervención precisa relajación muscular (como la cirugía traumatológica, abdominal o torácica), se mantiene al paciente con el relajante muscular (cisatracurio, por ejemplo), O₂ y N₂O y neuroleptoanalgesia.

La neuroleptoanalgesia, estrictamente, es una técnica que no alcanza el plano anestésico. Por medio del fentanilo y el DBP se consigue mantener al paciente desconectado psíquicamente, con gran analgesia y con tendencia al sueño, pero despierto. Se utiliza en aquellos casos en los que se necesita la colaboración del paciente en exploraciones que pueden ser molestas o dolorosas, por ejemplo en endoscopias, cateterismos y arteriografías, pero aquí la neuroleptoanalgesia está potenciada por la dosis, el N₂O y el relajante muscular, de forma que el paciente está inconsciente. En cualquier caso, el paciente deberá estar asisti-

do con ventilación manual o mecánica porque se encuentra relajado.

También puede utilizarse un anestésico inhalatorio en lugar de neuroleptoanalgesia, pero en dosis más bajas que en la respiración espontánea.

Actualmente se tiende a mantener a los enfermos en ventilación mecánica con relajación muscular. De esta forma las dosis anestésicas que se precisan son menores. Esto se debe a que con la relajación muscular no es preciso inhibir sensaciones que desencadenen respuestas motoras (movimientos durante la anestesia) a través del arco reflejo y que dificulten la manipulación quirúrgica que se está realizando. Estas sensaciones no son dolorosas, por lo que no se produce taquicardia, hipertensión ni sudación, signos de estimulación simpática que evidencia un defecto de la analgesia. La ventaja que tiene utilizar concentraciones más bajas es que el paciente se despierta con más facilidad; por otra parte, la relajación muscular puede neutralizarse sin dificultad.

Despertar y vigilancia postanestésica

Neutralizados los relajantes musculares (Cap. 11) y suspendidos los fármacos anestésicos, el paciente debe despertar y respirar con suficiente fuerza. A continuación se retira el tubo endotraqueal; sin embargo, el paciente seguirá somnoliento y con suficiente analgesia para que pueda soportar cómodamente las primeras horas del postoperatorio, siempre que la anestesia se haya realizado correctamente. Si un enfermo sale de quirófano con dolor, la anestesia ha sido incorrecta.

En ocasiones, el nivel de conciencia es bajo y puede producirse una obstrucción de la vía respiratoria. Si el enfermo ha recibido una dosis excesiva de fentanilo, podrá presentar una depresión respiratoria: este efecto se neutralizará con naloxona.

Debe recordarse que los pacientes que han sido anestesiados con fentanilo pueden tener dificultad en la micción hasta la eliminación completa del fármaco. En el período postoperatorio inmediato no son infrecuentes los vómitos.

Es frecuente la bradicardia, tiempo después de neutralizados los «curarizantes» por medio de anticolinesteras; esto se produce porque la atropina tiene una duración menor.

En cualquier caso, durante las primeras horas del postoperatorio deberá mantenerse una estrecha monitorización cardiorrespiratoria, para evitar las complicaciones derivadas de la anestesia y la cirugía.

ANESTESIA LOCAL

Introducción

Cuando la intervención se limita a un área muy reducida o a las extremidades, pueden utilizarse los anestésicos locales para anular la sensibilidad dolorosa en esa zona determinada.

El anestésico local puede aplicarse de varias formas: infiltrando los tejidos superficiales en los que se va a intervenir, practicando el bloqueo de un determinado nervio o plexo nervioso, administrando el anestésico por vía intravenosa en un miembro previa isquemia, o bloqueando las raíces nerviosas procedentes de la médula desde un determinado nivel, por medio de la anestesia raquídea y epidural. Este tipo de técnicas, sobre todo el bloqueo de nervios o plexos y la anestesia raquídea o epidural, se aplican hoy en día para el tratamiento del dolor crónico, evitando la administración por vía sistémica de analgésicos, con sus efectos adversos correspondientes.

Anestésicos locales (Cuadro 15-1)

Los más utilizados son la lidocaína, la mepivacaína y la bupivacaína.

Entre ellos no existen diferencias importantes, salvo la duración del efecto y la potencia.

Todos producen un bloqueo de la conducción nerviosa anulando la sensibilidad, entre ellas la dolorosa, y bloqueando además la transmisión motriz. Por ello, en la anestesia local raquídea, epidural o de bloqueo de nervios y plexos, al afectar a áreas más extensas, se produce un déficit motor, además de la anulación de la sensibilidad.

También hay que señalar como efectos adversos que bloquean el sistema nervioso autónomo, con pérdida del tono vascular y la consiguiente hipotensión, que puede ser muy importante. Asimismo, si la absorción es importante y se alcanzan niveles suficientes en sangre, producen una depresión miocárdica, fundamentalmente sobre las propiedades eléctricas del corazón. Algunos de estos anes-

téticos locales se utilizan como antiarrítmicos para disminuir la excitabilidad miocárdica (lidocaína para el tratamiento de las arritmias ventriculares). Si la absorción es mayor y los niveles más elevados, los anestésicos locales actúan sobre el SNC, produciendo convulsiones, irritabilidad, desorientación y, finalmente, coma y apnea.

La lidocaína actúa durante unas dos horas; la mepivacaína dura algo más que la lidocaína y la bupivacaína unas seis horas.

La cocaína es también un buen anestésico local. No está disponible debido a que produce dependencia y adicción.

La lidocaína y la bupivacaína se utilizan para la anestesia epidural, raquídea y de bloqueo nerviosos.

Muchas veces, a los preparados anestésicos locales se les añade epinefrina: al producir vasoconstricción en la zona de infiltración se reduce la absorción hacia la sangre, aumentando la duración del efecto. Por otra parte, la hemorragia producida por la manipulación quirúrgica es menor. No debe aplicarse en zonas distales (p. ej., en los dedos) porque existe el riesgo de necrosis.

Técnicas de anestesia local

Bloqueo anestésico de nervios o plexos

El anestésico se inyecta en la vecindad del nervio. Cada nervio debe abordarse por una determinada

Cuadro 15-1		ANESTÉSICOS LOCALES
	DURACIÓN	USO
Lidocaína	Intermedia	
Mepivacaína	Intermedia	
Pritocaína	Intermedia	
Ropivacaína	Larga	
Bupivacaína	Larga	
Procaína	Corta	
Tetracaína	Intermedia	{ En desuso por frecuentes reacciones alérgicas

Corta: 60 minutos de duración; intermedia: máximo 150 minutos; larga: 6-8 horas.

vía tomando referencias anatómicas. En ocasiones se emplea un estimulador eléctrico conectado a la aguja de punción: cuando se produce parestesia o contracción muscular en el territorio del nervio correspondiente, se infiltra con el anestésico.

Anestesia regional por vía intravenosa

Se aplica tan sólo en las extremidades. Una vez que se ha practicado la isquemia con una venda de goma, y que se ha mantenido con un torniquete o manguito de presión, se administra el anestésico por vía intravenosa, consiguiendo la pérdida de sensación dolorosa. Se utiliza para la cirugía de la mano o del pie. La duración de la anestesia no debe ser superior a 90 minutos, por la isquemia practicada. Cuando se suelta el torniquete, el anestésico local pasa a la sangre, pudiendo producir efectos adversos. Para evitarlo debe reducirse la presión del manguito lentamente en 2 ó 3 minutos, de modo que el paso no sea brusco.

Anestesia raquídea

Consiste en el bloqueo de las raíces nerviosas mediante la introducción del anestésico en el espacio

subaracnóideo por medio de una punción lumbar, que habitualmente se practica en el espacio intervertebral L3-L4. Suele utilizarse en cirugía urológica, de los miembros, la pelvis y el perineo. Para evitar que el nivel anestésico sea demasiado elevado, deberá mantenerse al paciente incorporado o sentado. Con frecuencia, el paciente presenta hipotensión por bloqueo simpático y suele precisarse la administración de líquidos intravenosos para mantener la tensión arterial. Es frecuente la aparición de cefalea y vómitos tras la anestesia.

Anestesia epidural

Es semejante a la anterior, pero inyectando el anestésico en el espacio epidural, previo al espacio subaracnóideo. Se precisan más dosis de anestésico que en la anestesia raquídea, pero la anestesia es aquí más selectiva. No produce cefalea y la hipotensión es menor. Esta técnica permite, además, la colocación de un catéter epidural para mantener la anestesia durante días. Puede utilizarse en cirugía torácica, abdominal y obstétrica, o para la analgesia en el postoperatorio.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

1. En enfermería, la anestesia podría configurarse como una especialidad. No es posible establecer recomendaciones o resaltar aspectos prácticos, que son muy numerosos; sobrepasan el objetivo de este texto.

CAPÍTULO 16

Antiparkinsonianos

INTRODUCCIÓN (ENFERMEDAD DE PARKINSON)

La enfermedad de Parkinson está causada por la degeneración crónica y progresiva de los centros extrapiramidales del SNC. Como consecuencia, se producen trastornos del control «fino» de los movimientos. La enfermedad se manifiesta por cuatro síntomas fundamentales: temblor, rigidez muscular, acinesia (disminución de los movimientos voluntarios) y trastornos de la marcha.

La persona que padece esta enfermedad en su fase de estadio, adopta una postura encorvada, con rigidez de movimientos, inexpresividad facial, voz monótona y temblor rítmico de los miembros, que desaparece con los movimientos voluntarios. Presenta acinesia o hipocinesia (disminución de la actividad motora), le cuesta iniciar la marcha y, cuando comienza a andar, lo hace con pasos cortos y rápidos, con una aceleración excesiva, casi corriendo, y de forma inestable. Los síntomas se agravan claramente con la ansiedad y mejoran con un adecuado estado de tranquilidad mental.

Sin embargo, para calificar el cuadro clínico como enfermedad de Parkinson sólo es necesaria la presencia de dos síntomas de los cuatro anteriormente mencionados. La enfermedad tiene una evolución progresiva, con la aparición de todos los síntomas y empeoramiento, pero el tratamiento farmacológico puede mejorar la enfermedad de forma prolongada.

La enfermedad de Parkinson es idiopática. Sin embargo, muchas enfermedades producen el mismo síndrome (encefalitis víricas, intoxicaciones, tumores cerebrales o enfermedades cerebrovasculares), siendo también un efecto adverso de determinados fármacos (neurolepticos, reserpina, amiodarona). En estos casos de causa conocida se habla de parkinsonismo, y el síndrome se puede presentar completo, en toda su magnitud, o bien sólo se observa la presencia de uno o más síntomas fundamentales; con frecuencia únicamente presentan temblor.

Los hallazgos anatopatológicos se centran en los núcleos extrapiramidales, fundamentalmente en la sustancia negra, donde se aprecia una perdida neuronal, con la aparición de cuerpos de Lewy (inclusiones neuronales fragmentadas), característico de la enfermedad. Desde el punto de vista fisiopatológico, se traduce en una disminución de la transmisión dopamínérgica desde la sustancia negra al cuerpo estriado. Esta depleción de dopamina es la responsable, al menos, de la bradicinesia.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La dopamina actúa en los circuitos neuronales inhibidores del sistema extrapiramidal, y la acetilcolina se opone ejerciendo su efecto en los circuitos excitadores. El déficit de dopamina que existe en

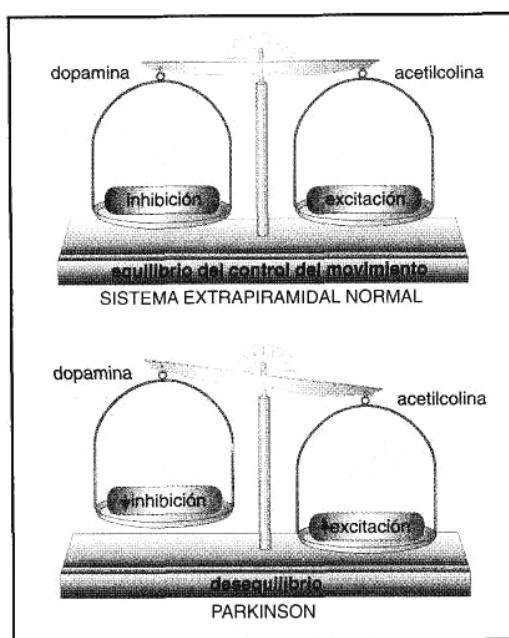


Fig. 16-1. Parkinson: desequilibrio por degeneración de hormonas productoras de dopamina y aumento relativo de la estimulación colinérgica.

esta enfermedad causa un incremento relativo de la acetilcolina (Fig. 16-1). El desequilibrio entre estos dos transmisores es el responsable del cuadro clínico. El tratamiento farmacológico va dirigido a restablecer el equilibrio entre ambos transmisores, fundamentalmente con el aumento de la actividad dopaminérgica. La disminución de la actividad colinérgica se consigue mediante la administración de fármacos anticolinérgicos, aunque en general es un tratamiento auxiliar.

La administración de fármacos sólo debe iniciarse cuando la enfermedad incapacita la actividad normal para la edad del enfermo. Cuando supera los 70 años de edad, se iniciará el tratamiento con L-dopa, el fármaco más eficaz. En edades inferiores, se emplearán primero agonistas dopamínergicos, que producen escasos efectos adversos, y se reservará la L-dopa hasta que los primeros no sean eficaces. Entre estos agonistas se encuentra la selegilina, que es un inhibidor de la MAO, pero al que se le atribuye un efecto neuroprotector, de

forma que puede considerarse preventivo. Todos ellos se expondrán a continuación.

Los fármacos anticolinérgicos, bloqueantes muscarínicos similares a la atropina, se emplean cada vez menos, a causa de sus efectos secundarios, aunque pueden asociarse a los dopamínergicos. Son particularmente eficaces para el tratamiento del temblor (Cap. 8).

En la utilización tanto de los fármacos dopamínergicos como de los anticolinérgicos es preciso recordar que la dosificación debe hacerse progresivamente, y que se habrá llegado a la dosis máxima cuando aparezcan los primeros efectos secundarios o adversos. Del mismo modo, la reducción de la dosis debe realizarse de forma gradual para evitar «efectos rebote» (más con los anticolinérgicos), con un aumento de la sintomatología de la enfermedad.

FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS

Levodopa (L-dopa) en asociación con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa

La levodopa es el fármaco más utilizado de todos los antiparkinsonianos. Es el precursor de la dopamina. La dopamina no puede utilizarse en la enfermedad de Parkinson porque no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero sí lo hace su precursor, que después se transforma en el cerebro en dopamina, por medio de la enzima dopa-decarboxilasa.

Es el fármaco más eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en general, y de la acinesia en particular. Suele utilizarse asociado a la carbidopa o a la benserazida, que producen la inhibición de la dopa-decarboxilasa extracerebral.

De esta forma, la L-dopa sólo se transforma en dopamina en el cerebro; y se mantienen niveles mucho más elevados de L-dopa en el plasma, de forma que los niveles cerebrales aumentan hasta cinco veces los que se alcanzarían sólo con la L-dopa. Esta asociación, bien con carbidopa, bien con benserazida, está comercializada en la proporción en peso más adecuada (Sinemet R, 100 mg L-dopa/25 mg carbidopa) - (Madopar R, 100 mg L-dopa/25 mg Benserazida). Existen preparaciones comerciales de acción retardada.

La respuesta es siempre buena, mejora la sintomatología y parece que incluso disminuye la mortalidad.

Es frecuente que se produzcan náuseas, vómitos y anorexia; también puede aparecer hipotensión postural, excitación, pesadillas y alucinaciones.

Más adelante aparecerán los efectos adversos centrales (comienzan 1 ó 2 años después de iniciado el tratamiento, y el 80 % lo sufre a los 5 años, de promedio): discinesias, variabilidad motora en el grado de respuesta al fármaco (fenómenos «on-off») y distonías.

Las discinesias son movimientos coreicos (movimientos bruscos, rápidos e irregulares). Estos movimientos aparecen generalmente en el «máximo» de los niveles plasmáticos de cada dosis, y obligan a modificarla (dosis más pequeñas e intervalos más cortos), porque, además, se produce una disminución de la duración del efecto.

Coincidiendo con este primer efecto adverso se produce la variabilidad de la respuesta motora, fenómeno «on-off» o «encendido-apagado»: a las discinesias mencionadas les sigue una intensa acinesia o temblor, dependiendo de los niveles terapéuticos. Hay episodios «off» impredecibles que no dependen de los niveles.

Otra forma de presentación de la variabilidad de respuesta motora es la «extinción de respuesta» (*wearing off*), que es una pérdida progresiva del efecto que se produce mucho antes de la siguiente dosis.

Las distonías (rigidez) son también características del uso de la L-dopa. Consisten en posturas anormales mantenidas que se relacionan o aparecen con la dosis máxima final. Es característica la distonía matutina del pie.

Estos efectos adversos tardíos, derivados del tratamiento, pueden afectar más al enfermo que la propia enfermedad. Por ello, el empleo de levodopa debe retrasarse en la medida de lo posible.

De modo característico, este fármaco es poco eficaz en los casos de parkinsonismo, en los que predomina el temblor.

Agonistas dopamínérgicos

Actúan directamente sobre los receptores dopamínérgicos cerebrales. Sus efectos son semejantes a los producidos por la levodopa, pero son menos eficaces,

y a largo plazo su beneficio disminuye. Se utilizan como complementarios de la levodopa, para disminuir la dosis, o en las fases iniciales de la enfermedad, retrasando el uso de la L-dopa. Evitan las complicaciones motoras y las discinesias.

El uso precoz de estos fármacos mejora la evolución de la enfermedad

Los fármacos de este grupo son:

1. *Bromocriptina* y *lisurida* (véase el capítulo sobre la hipofisis): producen náuseas, vómitos, hipotensión y alucinaciones.

2. *Pergolida*, *pramipexol* y *rvinol*: poseen efectos adversos psiquiátricos apreciables. El pramipexol, además, induce el sueño bruscamente durante la actividad normal.

3. *Apomorfina*: suele emplearse para controlar los fenómenos «on-off». Produce, entre otros muchos efectos adversos, vómitos por estimulación central. Se ha empleado terapéuticamente para el vaciamiento gástrico en intoxicaciones. Como antiparkinsoniano, deben administrarse ansiolíticos días antes, e ingresar al paciente para alcanzar paulativamente la dosis adecuada.

Amantadina

Es un fármaco antivírico (Cap. 54), pero que produce la liberación de los depósitos de dopamina en los núcleos extrapiramidales, aumentando la actividad dopamínérgica. Es poco eficaz, pero puede ser útil en el tratamiento del temblor o en las fases iniciales con síntomas leves.

Entre sus efectos secundarios conviene destacar la aparición de *livedo reticularis*, confusión y edemas en los tobillos.

Asociada a la levodopa, mejora los resultados al prolongar el efecto.

Selegilina

Es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO). Se le atribuye un efecto neuroprotector, es decir, preventivo; pero este efecto, demostrado a medio plazo (pocos años), no parece confirmarse a largo plazo. Los antioxidantes parecen reducir la destrucción de las neuronas de la sustancia negra. La selegilina consigue este efecto al inhibir la MAO, por lo que se bloquea la desaminación oxidativa (bloquea los radicales libres). No tiene efectos secundarios graves.

Cuadro 16-1 DOSIFICACIÓN DE ANTIPARKINSONIANOS DOPAMINÉRGICOS Y ANTOCOLINÉRGICOS		
FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS MEDIA DIARIA
DOPAMINÉRGICOS		
Levodopa/Carbidopa (4/1)	Sinemet®	400 mg en 4 dosis
Levodopa/Benserazida (4/1)	Madopar®	400 mg en 4 dosis
Agonistas dopaminérgicos:		
Bromocriptina	Parlodel®	20 mg en 1 dosis
Lisurida	Dopergin®	2 mg en 4 dosis
Pergolida	Pharken®	1.8 mg en 3 dosis
Pramipexol	Mirapexin®	1.5 mg en 3 dosis
Ropirinol	Requip®	12 mg en 3 dosis
Amantadina	Amantadine®	
Selegilina	Plurimén®	10 mg en 1-2 dosis
Entacapona (en enfermos tratados con levodopa/inhib. dopa-decarboxilasa)	Comtán®	800 mg en 4 dosis Reducir la dosis de levodopa para evitar efectos adversos
ANTOCOLINÉRGICOS		
Benztropina	Cogentin®	4 mg en 1 dosis
Biperideno	Akineton®	8 mg en 3 dosis
Orfenadrina	Norflex®	200 mg en 2 dosis
Procyclidina	Kemadren®	15 mg en 3-4 dosis
Tetrabenazina	Tetrabenazine®	140 mg en 2 dosis
Trihexifenidilo	Artane®	8 mg en 3 dosis

* Se indican dosis diarias, vía oral, que se alcanzan progresivamente en días o semanas partiendo de dosis iniciales muy bajas.

Se recomienda su uso en la aparición precoz de la enfermedad.

Inhibidores de la catecol-oxi-metil-transferasa

La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de levodopa (Cap. 6). Asociada a la levodopa/carbidopa, permite disminuir las dosis. Además, estabiliza los niveles de L-dopa, por lo que reduce las fases «off». En Europa sólo está comercializada la entacapona.

FÁRMACOS ANTOCOLINÉRGICOS

Los utilizados como antiparkinsonianos son los siguientes: benztripina, biperideno, trihexifenidilo, orfenadrina, procyclidina y tetrabenazina. Todos ellos disminuyen la actividad colinérgica en los centros extrapiramidales, por bloqueo muscarínico, restableciendo el equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina (Cap. 8).

No sustituyen a la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pero resultan eficaces para reducir el temblor en reposo y la rigidez.

dez (distornia). En los casos graves, se emplean asociados a la levodopa (más eficaz para la acinesia). Aisladamente, se utilizan en los casos leves para controlar el temblor o cuando la levodopa no se tolera. También son eficaces para contrarrestar los síntomas extrapiramidales producidos por los neurolépticos (droperidol o haloperidol). El efecto antiparkinsoniano de todos ellos es débil.

Presentan efectos secundarios comunes a su actividad colinérgica: en dosis bajas, sólo producen sequedad de boca. Con dosis elevadas, aparecerá visión borrosa por dificultad en la acomodación, retención urinaria, lentificación de la actividad mental, confusión, agitación y alucinaciones, más frecuente en los ancianos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Conviene comenzar el tratamiento recomendando al enfermo que debe realizar un ejercicio físico constante para conseguir un rendimiento muscular adecuado. En situaciones de incapacidad deberá realizarse fisioterapia.

2.

El tratamiento farmacológico se inicia generalmente, en casos leves o moderados, con selegilina y anticolinérgicos. El siguiente paso son los agonistas dopamínicos. Finalmente, se intenta retrasar al máximo el empleo de L-dopa porque, a largo plazo, produce graves efectos secundarios.

3.

Las náuseas y los vómitos que frecuentemente produce la L-dopa se evitan administrando el fármaco con alimentos o añadiendo algún fármaco antiemético.

4.

Los síntomas empeoran sustancialmente con estados depresivos, que además son frecuentes en esta enfermedad. La psicoterapia o el tratamiento antidepresivo pueden mejorar el resultado.

5.

La dosificación de los fármacos antiparkinsonianos se debe realizar de forma progresiva. Del mismo modo, la supresión de los mismos no puede hacerse bruscamente,

porque la enfermedad se exacerba debido al efecto «rebote». Debe avisarse de este extremo al enfermo para que no interrumpa la medicación. En la dosificación progresiva, el efecto máximo se alcanza cuando comienzan los primeros síntomas adversos.

6.

En general, los fármacos anticolinérgicos se toleran bien, pero es frecuente la aparición de sequedad de boca. En los varones, es posible que se produzca retención urinaria. Finalmente, la sequedad de boca puede resultar beneficiosa cuando el enfermo presenta dificultad para deglutar la saliva.

Fármacos anticonvulsivos

RECUERDO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es consecuencia de una hipersincronización de redes neuronales de la corteza cerebral. La consecuencia es una excesiva y desproporcionada descarga neuronal de carácter temporal, que se manifiesta clínicamente en forma de episodios paroxísticos de corta duración, movimientos involuntarios, o alteraciones de la conciencia, la percepción y las sensaciones.

Fisiopatología

El foco epileptógeno se localiza habitualmente en la corteza cerebral o muy próximo a ella. La crisis se desencadena por el inicio de un impulso eléctrico desmesurado que se propaga (o puede propagarse) a otros territorios del cerebro, llegando a la generalización.

Las crisis epilépticas, como descargas eléctricas que son, se detectan en el electroencefalograma (EEG). Se observan ondas rápidas y lentas en sucesión (denominadas punta-onda o polipunta-onda). Sin embargo, en la mitad de los pacientes no se advierte, entre las crisis, ningún foco irritativo potencialmente epileptógeno.

Clasificación

En la actualidad se aceptan varias clasificaciones de la epilepsia. Tradicionalmente se ha dividido

en crisis de «gran mal», crisis de «pequeño mal» y epilepsia psicomotora. Sin abandonar esta clasificación, hoy se divide en crisis parciales y generalizadas (Cuadro 17-1).

Crisis parciales

Se producen por la descarga excesiva de un determinado grupo neuronal, y presentan un cuadro clínico que depende de la situación del mismo; característicamente, una parte de un lóbulo de un hemisferio.

Crisis parciales simples

Estas crisis cursan sin alteración de la conciencia, porque no afectan a la totalidad del cerebro. Según la localización del foco epileptógeno, pueden ser motoras; sensitivas, con afectación del sistema nervioso autónomo; o psíquicas.

Las crisis motoras (también llamadas jacksonianas) son las más frecuentes. Suelen presentarse en forma de sacudidas o movimientos clónicos localizados, de una extremidad, o parte de ella. En las crisis sensitivas pueden aparecer trastornos de la sensibilidad, alteraciones auditivas, visuales, olfativas o gustativas. Por ejemplo, la sensación de hormigueo en una extremidad es una presentación habitual. Las crisis psíquicas pueden presentarse

Cuadro 17-1

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

1. CRISIS PARCIALES	1.1. Simples (sin trastorno de la conciencia)	Con síntomas motores Con síntomas sensitivos Con síntomas psíquicos
	1.2. Complejas (con trastorno de la conciencia)	Epilepsia psicomotora
	1.3. Parciales con generalización secundaria	
2. CRISIS GENERALIZADAS (con pérdida de conciencia) (simétricas bilateralmente y sin comienzo focal)		
	2.1. De ausencia	«Pequeño mal»
	2.2. Tónico-clónicas	«Gran mal»

Modificado de «Commission on Classification and Terminology of League Against Epilepsy». Epilepsia.

con disfasia, trastornos del conocimiento, ilusiones y alucinaciones; pueden producirse alteraciones del sistema nervioso vegetativo.

Las sacudidas de una extremidad, la sensación de malestar gástrico, la aparición de miedo o la percepción de mal olor son formas frecuentes de presentación de las crisis parciales simples. Se denominan también auras, porque pueden preceder a una crisis generalizada, como resultado de una propagación desde el foco inicial a todo el cerebro.

Crisis parciales complejas

Se presentan con alteración de la conciencia. Son las antiguamente denominadas crisis psicomotoras. El paciente sufre una disminución del nivel de conciencia, y desconexión con el medio. Parecen despiertos pero no responden a preguntas ni mantienen contacto con su entorno. El cuadro se acompaña de movimientos automáticos o estereotipados y repetitivos, como chupeteo, deglución o masticación. Pueden presentar alucinaciones y realizar acciones inoportunas, como por ejemplo desnudarse. En general, ejecutan actos inconscientes, manteniendo la postura y la capacidad de movimientos. Pueden estar hostiles y agresivos. En principio, no son frecuentes los movimientos convulsivos.

Tras la crisis, presentan un estado poscrítico con amnesia, cefalea y confusión.

Crisis parciales secundariamente generalizadas

Son crisis parciales simples o complejas que se generalizan, transformándose en crisis tónico-clónicas.

Crisis generalizadas

En estas crisis, la afectación es general y cursan con una pérdida completa de la conciencia.

Crisis de ausencia (crisis de pequeño mal)

El término ausencia describe bien el cuadro clínico. Se trata de episodios muy breves, que a veces pasan inadvertidos, con pérdida brusca de la conciencia: la persona queda inmóvil, fija la mirada y no puede hablar. No se producen alteraciones motoras, salvo un ligero parpadeo o chupeteo. En pocos segundos, el paciente recupera la conciencia y no recuerda haber sufrido la crisis. Sin embargo, puede reconocer el episodio por la sorpresa o perplejidad de su interlocutor. Para él, sólo hay un espacio en blanco, una «ausencia». Estos episodios pueden llegar a ser muy numerosos a lo largo del día o presentarse de forma aislada con intervalos libres prolongados.

Las presentaciones atípicas duran más y pueden acompañarse de movimientos clónicos, con pérdida del tono muscular.

Crisis o convulsiones tónico-clónicas generalizadas (crisis de gran mal)

Estos episodios pueden ir precedidos de aura (crisis parcial simple) que, como ya se ha señalado, son sensaciones o movimientos previos al desarrollo de la crisis generalizada (visión de un resplandor, molestias epigástricas, gusto desagradable, sensación de mal olor, sacudidas, hormigueo, etc.).

La convulsión generalizada, o crisis en el sentido estricto, no es focal, y comienza con una pérdida brusca de la conciencia y una contracción tónica violenta y mantenida de toda la musculatura. Debido a esta contracción muscular se interrumpe la respiración, apareciendo cianosis. También es frecuente la mordedura de la lengua, la expulsión de saliva no deglutiada y la incontinencia urinaria. Segundos después comienza la fase clónica, que consiste en movimientos generalizados y bruscos de contracción y relajación. La respiración es entonces superficial y entrecortada. A los pocos minutos, las contracciones se hacen más lentas y menos potentes, hasta que desaparecen, dejando al paciente en una situación de coma denominado poscrítico o estado postictal. Este estado corresponde al período de recuperación de la actividad cerebral normal. Suelen presentar confusión, somnolencia e inestabilidad de la marcha. La duración puede ser de segundos hasta semanas, en pacientes de edad avanzada.

Habitualmente, este tipo de crisis se produce de forma aislada, o bien se repiten una o dos veces más en el mismo episodio.

Como ya se ha comentado, en ocasiones representan el cuadro final de las crisis parciales simples motoras, cuando se generalizan (secundariamente generalizadas).

Estado epiléptico (*status epilepticus*)

Se define como una repetición mantenida de las crisis, sin recuperación de la conciencia entre ellas. Puede producirse a pesar de la administración de anticonvulsivos. Esta situación requiere tratamiento urgente, porque puede producirse daño cerebral.

Causas

Menos de la mitad de las crisis epilépticas tienen una causa identificable. El calificativo «epiléptico» se aplica cuando se produce la hipersincronización eléctrica de las redes neuronales, como ya se ha mencionado. Las crisis están causadas por alteraciones cerebrales mediadas genéticamente o por alteraciones adquiridas. La mayor parte son idiopáticas (las mediadas genéticamente). Entre las causas adquiridas se encuentran: malformaciones congénitas cerebrales, errores congénitos del metabolismo, traumatismo craneal, fiebre elevada, tumores cerebrales, accidente vascular cerebral, enfermedad degenerativa cerebral, infecciones intracraneales, reacción a drogas y privación de fármacos depresores del SNC.

Otro grupo de crisis se califican como «no epilépticas», ya que no presentan las características alteraciones neurofisiológicas de las «epilépticas». Son siempre secundarias a hipertiroidismo, hipoglucemia, estado hiperosmolar no cetósico, hiponatremia brusca, uremia, síndrome de desequilibrio metabólico producido por la diálisis y la encefalopatía hipóxica, causada, entre otros motivos, por parada cardíaca e intoxicación por monóxido de carbono.

CONSIDERACIONES GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE EPILÉPTICO

En las crisis denominadas epilépticas, el tratamiento va dirigido a restablecer la actividad eléctrica neuronal normal.

En las crisis no epilépticas, el tratamiento es específico según la causa que haya desencadenado la crisis: hipoglucemia, hipoxia, hipotiroidismo, etc. Una vez resuelta la causa, no se repetirán las crisis.

El tratamiento antiepileptico se realiza por medio de fármacos anticonvulsivos, denominados también antiepilepticos o anticomiciales (crisis comicial es sinónimo de crisis epiléptica).

Se aplica en tres circunstancias diferentes:

1. Como tratamiento de urgencia durante la crisis epiléptica o comicial.
2. Como tratamiento de urgencia del estado epiléptico.

3. Como tratamiento de mantenimiento entre crisis, para evitar la recidiva o repetición. Es decir, en el tratamiento de la epilepsia crónica.

Tratamiento de urgencia de la crisis epiléptica

No es frecuente presenciar una crisis epiléptica generalizada. Habitualmente ocurre fuera del hospital, salvo que las crisis sean secundarias a traumatismos u otras afecciones que mantengan al paciente ingresado. En otras ocasiones, las crisis se repiten de forma continua (estado epiléptico), en cuyo caso el enfermo es trasladado al hospital.

Si se tiene la oportunidad de estar presente, se adoptarán las siguientes medidas:

1. Hiperextensión de la cabeza, para mantener permeable la vía respiratoria e introducir un tubo de Guedel; se debe colocar al paciente en decúbito supino y posición de Trendelenburg para evitar la broncoaspiración.

2. Canulación de una vía venosa para poder administrar rápidamente anticonvulsinantes.

3. Administración de midazolam, por vía intravenosa, a un ritmo de 0.2 mg/min hasta que la crisis remita.

Hasta hace poco tiempo, el diazepam era el fármaco de elección. Perteneció también al grupo de fármacos que potencian la acción del GABA, pero el midazolam produce menos inestabilidad hemodinámica que el diazepam. Ambos, por su efecto hipnótico, causan disminución del nivel de conciencia. Este efecto se suma al coma poscrítico, retardando más la recuperación de la conciencia por el paciente.

Otro fármaco utilizado para anular la crisis es el lorazepam, pero en nuestro país no está comercializado por vía intravenosa. El clonazepam es otro fármaco alternativo eficaz.

4. La duración de acción del midazolam es corta, de 20-30 minutos; para evitar recidivas, se iniciará un tratamiento con fenitoína en dosis de carga (15-20 mg/kg), por vía intravenosa, en perfusión de 50 mg/min. Administrado en un tiempo no inferior a 30 minutos, no produce trastornos de la conducción cardíaca ni hipotensión.

Generalmente, se tratan las convulsiones tóxico-clónicas generalizadas, porque presentan mayor riesgo. La mayor parte de las crisis no se re-

pitén después de este tratamiento; pero si se mantienen, deberán probarse otras opciones, porque el enfermo se encuentra en estado epiléptico o convulsivo.

Tratamiento de urgencia del estado epiléptico

Probablemente, esta grave situación precise la intubación endotracheal y la ventilación mecánica del paciente.

Dependiendo de la resistencia al tratamiento, deben valorarse algunas de las siguientes alternativas:

1. La primera es el midazolam en perfusión continua durante 12-24 horas. Como en el caso de la crisis epiléptica, el diazepam, el lorazepam y el clonazepam son fármacos alternativos igualmente eficaces.

2. El fenobarbital es otra posibilidad (se describe en apartados posteriores). Se administra por vía intravenosa, 20 mg/kg, en perfusión de 30-100 mg/min. Tiene el riesgo de producir hipotensión y depresión respiratoria. También está indicado el pentobarbital, que proporciona resultados similares. Lamentablemente, ni el fenobarbital ni el pentobarbital están comercializados en nuestro país para su uso por vía intravenosa. El tiopental puede sustituirlo, pero produce mayor depresión cardiorrespiratoria.

4. El propofol es un inductor anestésico relativamente nuevo que también se muestra muy eficaz en el estado epiléptico.

5. La lidocaína es también eficaz, pero la experiencia en esta indicación es menor y no debe emplearse salvo en casos particulares.

6. Otros fármacos hipnóticos o anticonvulsivos, como el paraldehído, la carbamazepina, el etomidato, el hidrato de cloral y el valproato, pueden estar indicados en el tratamiento del estado epiléptico, administrados por vía intravenosa. Todos son fármacos de segunda elección, pero pueden necesitarse como asociación cuando el estado epiléptico es particularmente difícil de tratar.

Tratamiento de mantenimiento

Una vez establecido el diagnóstico y el tipo de crisis, debe determinarse si es preciso iniciar el tratamiento farmacológico.

El tratamiento de mantenimiento está indicado a partir de la segunda crisis producida en menos de un año. Sólo se iniciará el tratamiento tras la primera crisis cuando el paciente tenga una profesión de riesgo o conduzca automóviles.

Por otra parte, si la causa puede controlarse, no es necesario tratar la crisis de forma prolongada (p. ej., alcoholismo, trastornos metabólicos o hipoxia). Sin embargo, cuando el riesgo de repetición es alto (EEG claramente patológico, lesiones cerebrales), debe iniciarse un tratamiento continuo desde la primera crisis. En principio, las crisis idiopáticas, mediadas probablemente por mecanismos genéticos, tienen mucho menor riesgo de recidiva.

Las indicaciones de cada fármaco antiepileptico o anticomicial se detallan en el Cuadro 17-2.

El tratamiento antiepileptico se mantiene du-

rante períodos muy prolongados, e incluso durante toda la vida. Después de varios años de tratamiento, y si no se han repetido las crisis, podrá reducirse la dosis progresivamente, durante un año aproximadamente, hasta la supresión del fármaco.

Para evitar los efectos tóxicos debidos a un tratamiento prolongado y asegurar un adecuado efecto anticonvulsivo deben determinarse periódicamente los niveles plasmáticos del fármaco empleado (Cuadro 17-3).

La supresión brusca del tratamiento anticomicial puede favorecer la aparición de crisis o del estado epiléptico. Es preciso advertirlo al paciente para que no interrumpa el tratamiento.

Asimismo, el enfermo epiléptico no debe ingeir alcohol ni prolongar la vigilia, porque ello aumenta el riesgo de sufrir crisis epilépticas.

Cuadro 17-2

TRATAMIENTO SEGÚN LOS DISTINTOS TIPOS DE CRISIS

	FÁRMACOS DE ELECCIÓN	FÁRMACOS ALTERNATIVOS
Epilepsia parcial (con o sin generalización)	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Valproato	Gabapentina Lamotrigina Fenobarbital Tiagabina Topiramato Felbamato Levetiracetam
Crisis tónico-clónicas	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Valproato	Lamotrigina Fenobarbital
Crisis de ausencias	Etosuximida Valproato	Clonazepam
Tratamiento de la crisis	Midazolam IV	
Tratamiento del estado	1.º Midazolam IV. A continuación fenitoína para evitar la repetición de las crisis. 2.º Midazolam IV en perfusión continua, o lidocaína o clometiazol o fenobarbital IV en dosis altas. 3.º Tiopental IV en perfusión continua.	

Cuadro 17-3**NIVELES TERAPÉUTICOS DE ANTICONVULSIVOS**PLASMA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Carbamazepina	4-12
Fenobarbital	10-40
Fenitoína	10-20
Valproato	50-150
Etosuximida	40-100

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS O ANTIEPILÉPTICOS (Cuadro 17-4)**Fármacos que bloquean el voltaje dependiente de los canales del sodio**

La apertura de los canales del sodio permite la despolarización de la neurona. Los fármacos anticonvulsivos de este grupo bloquean la despolarización (el voltaje), prolongando la fase inactiva de los canales del sodio; así incrementan el período refractario y evitan la repetición del estímulo. Actúan más específicamente sobre las neuronas que facilitan la propagación que sobre las del propio foco epileptógeno.

Carbamazepina

Es el fármaco de primera elección para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones parciales con o sin generalización. Sin embargo, no es eficaz para el tratamiento de las crisis de «pequeño mal».

Además de su efecto anticonvulsivo, es útil en la neuralgia del trigémino.

Los niveles terapéuticos séricos se encuentran entre 4 y 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Ha sustituido a la fenitoína como fármaco de primera elección en las indicaciones mencionadas porque presenta menores efectos adversos. Aunque muchas veces puede producir exantema e irritación gástrica, no causa hipertrofia gingival, como la fenitoína. La depresión del SNC es escasa, pero puede causar somnolencia, mareo y visión borrosa.

Oxcarbazepina

Semejante a la carbamazepina, es su alternativa. Tiene menos efectos adversos e igual eficacia. Las indicaciones son las mismas. Los efectos adversos dependen de la dosis y afectan al SNC (sedación, ataxia). En las personas de edad avanzada puede producir hiponatremia.

Fenitoína o difenilhidantoína

Es eficaz frente a los mismos grupos de crisis que los dos fármacos anteriores, y también resulta ineficaz frente al «pequeño mal».

Ha sido el fármaco de elección para sus indicaciones, aunque hoy se prefiere la carbamazepina. Sin embargo, permite administrar dosis de carga por vía intravenosa, evitando el riesgo de repetición de las crisis; también se emplea en el estado epiléptico.

Por la elevación de los niveles plasmáticos, se produce temblor, ataxia, somnolencia, diplopía y nistagmo.

Cuando se administra la dosis de carga por vía intravenosa, se ha observado la aparición de trastornos de la conducción cardíaca e hipotensión, aunque si se perfunde con lentitud no es habitual.

Con niveles terapéuticos, es frecuente la irritación gástrica, que se reduce al mínimo con la ingestión de alimento. El uso prolongado del fármaco puede producir hipertrofia gingival; una cuidadosa higiene dental disminuye este efecto. Por otra parte, es muy frecuente el hirsutismo, el exantema cutáneo y otras reacciones de hipersensibilidad, así como el acné.

No debe emplearse en el embarazo, a causa de sus efectos teratógenos.

La dosis de mantenimiento es de 100 mg/8 horas, por vía oral, que se modificará según los niveles plasmáticos alcanzados.

La semivida de la fenitoína es de unas 24 horas, pero varía considerablemente en función del metabolismo hepático. Si las dosis son altas, la enzima responsable de su metabolismo se satura, lo que prolonga la semivida dos o tres veces más. Así pues, pequeños incrementos en la dosis pueden causar elevaciones plasmáticas significativas y llegar fácilmente a los niveles tóxicos; por ello, cuando las dosis se modifican, es preciso determinar los niveles plasmáticos. Éstos deben encon-

Cuadro 17-4**FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS. DOSIFICACIÓN
POR VÍA ORAL**

Fenitoína (Fenitoína® Neosidantoína®) (Epanutin®)	300 mg/día en 3 dosis Dosis de carga: 1-1.5 g IV en 30 minutos
Carbamazepina (Tegretol®)	200-1000 mg/día en 3-4 dosis
Oxcarbazepina (Trileptal®)	2000 mg/día en 2 dosis
Ácido valproico (Depakine®)	2000 mg/día en 3 dosis
Fenobarbital (Luminal®)	300 mg/día en 1 dosis por la noche
Primidona (Mysoline®)	1000 mg/día en 2 dosis
Etosuximida (Zarontin®)	1000 mg/día en 1 dosis
Clonazepam (Rivotril®)	4-8 mg/día en 4 dosis
Levetiracetam (Keppra®)	1000-1500 mg/día en 2 dosis
Felbamato (Taloxa®)	2500 mg/día en 3-4 dosis
Gabapentina (Neurontin®)	1800 mg/día en 3 dosis
Lamotrigina (Labileno®)	250 mg/día en 1-2 dosis
Tiagabina (Gabitril®)	6-30 mg/día en 3 dosis
Topiramato (Topamax®)	400 mg/día en 2 dosis
Vagabatrina (Sabrilex®)	3000 mg/día en 2 dosis

Se indican dosis medio-altas, que se alcanzan progresivamente en varios días o semanas desde dosis iniciales muy bajas.

trarse entre 10 y 20 ,ug/mL; de este modo, el fármaco resulta eficaz y no aparecen fenómenos de toxicidad.

Al tratamiento con fenitoína puede asociarse fenobarbital o carbamazepina, aunque en principio es preferible utilizarla de forma aislada. Si se asocia, los niveles se elevan con la adición de los mencionados fármacos por inhibición de su metabolismo.

Lamotrigina

Es un fármaco antiepileptico recientemente introducido. Se emplea como segunda elección en las

crisis parciales en los niños y los adultos. Su eficacia parece ser semejante a la de los fármacos anteriores; particularmente, la respuesta a la lamotrigina es muy buena en las «ausencias».

En un 10 % de los casos produce un exantema benigno, aunque existe un riesgo apreciable de aparición de reacciones alérgicas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidémica tóxica.

No hay unos niveles plasmáticos establecidos, pero éstos se elevan en presencia de valproato, asociación que, por su eficacia, se utiliza frecuentemente.

Fármacos que afectan a los canales del calcio: etosuximida

Reducen el potencial de membrana, al disminuir la corriente de calcio en las neuronas talámicas. Es decir, crean un estado de hiperpolarización. Estas neuronas forman parte de circuitos tálamo-corticales, responsables de la producción de las «ausencias».

La etosuximida es el fármaco de elección en el tratamiento de las crisis de «pequeño mal» («ausencias»). Los niveles terapéuticos se sitúan entre 400 y 100 µg/mL.

Las náuseas y los vómitos, así como el trastorno del sueño con letargo e hiperactividad, son los efectos adversos más frecuentes.

Fármacos que afectan al GABA (ácido gammaaminobutírico)

El GABA es un transmisor que produce inhibición postsináptica. Por tanto, la reducción del tono o la actividad GABA es proconvulsiva. Los fármacos anticonvulsivos de este grupo incrementan la actividad GABA.

Fenobarbital

El incremento de la actividad GABA se produce por el aumento de la permeabilidad de los canales del cloro, mediado por el GABA.

Es eficaz en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en las crisis parciales. Su principal inconveniente es la sedación que produce, por lo que no se emplea como fármaco de elección.

Entre otros efectos adversos, destaca la depresión del SNC, con alteración de los ciclos del sueño, trastornos de la conducta y ataxia. En los niños, produce una disminución de la atención y del nivel intelectual, así como hipercinesia. Estos efectos disminuyen si se incrementa lentamente la dosis, lo que hace que el paciente se acostumbre al fármaco progresivamente.

La dosis máxima en el adulto es de 100 mg/8 horas. Los niveles terapéuticos se alcanzan en un tiempo muy variable: en general, pasadas más de 24 horas, y a veces a la semana. Por ello, será preciso determinar los niveles plasmáticos para controlar las dosis y mantener al paciente dentro del margen terapéutico (entre 20 y 40 µg/mL).

Primidona

Tiene una estructura química semejante a la del fenobarbital. De hecho, parte de la dosis administrada se metaboliza a este barbitúrico. Entre sus efectos adversos destaca la depresión del SNC, como sucede con el fenobarbital, y está indicada en los mismos tipos de epilepsia. No presenta ninguna ventaja.

Gabapentina

Los efectos de este fármaco se asemejan a los del GABA, pero parece que tiene un receptor específico.

Puede utilizarse como fármaco de segunda elección, como monoterapia o asociado, cuando las convulsiones parciales son resistentes al tratamiento. Presenta escasos efectos adversos.

Tiagabina

Aumenta la cantidad del GABA en la sinapsis, al inhibir la recaptación, por lo que aumenta su efecto. Se emplea asociado o como auxiliar en las crisis parciales. No es muy eficaz.

Vigabatrina

Tiene un mecanismo de acción semejante al anterior, por lo que aumenta la actividad GABA. Aunque es un fármaco bien tolerado, se ha descrito la pérdida concéntrica del campo visual de forma irreversible en el 20 al 40 % de los pacientes tratados. Por esta razón, su uso se ha limitado a las crisis parciales, como terapia asociada, cuando son resistentes al tratamiento. Debe realizarse periódicamente campimetría visual.

Clonazepam

Pertenece al grupo de las benzodiacepinas y se emplea de modo exclusivo como anticonvulsivo. Se ha utilizado en sustitución de la etosuximida o el ácido valproico en el tratamiento de las crisis de «pequeño mal». La sedación, la somnolencia, el mareo y la confusión por depresión del SNC son efectos secundarios frecuentes.

Nitrazepam

Perteneciente al grupo de las benzodiacepinas, puede emplearse en las crisis mioclonicas.

Fármacos con mecanismo de acción múltiple

Valproato o ácido valproico

Participa de los tres mecanismos mencionados anteriormente. Es un antiepileptico de amplio espectro: es útil solo o asociado, y de primera elección en las crisis parciales o generalizadas de distinto tipo, tónico-clónicas generalizadas («gran mal») y en las ausencias («pequeño mal»). Es también el único fármaco de primera elección en las crisis mioclónicas. Produce intolerancia gástrica, somnolencia, cansancio e irritabilidad. Puede causar hepatotoxicidad grave, aunque es infrecuente. Tampoco debe emplearse en el embarazo, por su efecto teratógeno.

Felbamato

Es un antiepileptico de reserva. Puede emplearse en las crisis parciales y mixtas en los niños

mayores de cuatro años, aunque sólo en casos muy concretos. Puede causar aplasia medular y hepatotoxicidad grave, motivo por el que su uso es muy restringido.

Topiramato

Fármaco de segundo orden para las crisis parciales. Puede causar pérdida de peso, disminución de la concentración, fatiga y depresión.

Levetiracetam

Es el último fármaco antiepileptico comercializado. De mecanismo de acción poco conocido, por el momento está indicado como auxiliar en las crisis parciales con o sin generalización, en los adultos. Puede producir somnolencia, astenia y cuadros catarrales.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Durante una crisis tónico-clónica generalizada, no es fácil actuar. Si no se dispone ya de una vía venosa, la administración de midazolam se retrasará excesivamente, y posiblemente la crisis se agote por sí misma. Mantener permeable la vía respiratoria, evitar que el paciente se muerda la lengua e impedir la broncoaspiración son las únicas actuaciones posibles. Debe realizarse hiperextensión de la cabeza, intercalar algún objeto entre los dientes y ladear la cabeza cuan-

do haya vómitos o secreciones faríngeas.

2.

En el tratamiento de mantenimiento es preciso concientiar al paciente de que no debe interrumpirlo nunca, porque se produce un fenómeno de rebote, con muchas posibilidades de que se repitan las crisis comidales.

3.

El tratamiento de mantenimiento se prolonga unos 2 ó 3 años, y la retirada del fármaco, cuando está indicada, se hace a lo largo de un año aproximadamente, disminu-

yendo la dosis de forma paulatina.

4.

Debe advertirse de La necesaria higiene bucal a todos los pacientes tratados con fenitoína.

5.

Se recordará al paciente determinados hábitos de vida elementales: no ingerir alcohol, no prolongar el estado de vigilia y evitar el ejercicio de profesiones con riesgo, que pongan en peligro la vida si se sufre una crisis epiléptica.

Estimulantes del SNC.

Antimigrañosos.

Fármacos utilizados en enfermedades degenerativas del SNC

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Los estimulantes del SNC pretenden potenciar algún aspecto de la actividad de este sistema.

Psicoestimulantes

Son fármacos que aumentan la actividad psicomotriz.

Anfetamina

La anfetamina es el psicoestimulante más característico. Se trata de un agente adrenérgico que produce euforia, insomnio y anorexia. En dosis bajas (5-10 mg), ayuda a mantener el estado de alerta. En dosis más altas, produce excitación, taquicardia y temblor, y pueden ocurrir convulsiones. Cuando se utiliza como droga de abuso, la anfetamina y sus derivados causan agitación, psicosis aguda, adicción y otros trastornos que se describen en el Capítulo 22.

La anfetamina se empleó antiguamente en algunos estados depresivos, pero en la actualidad sólo está indicada en ciertos casos de narcolepsia, una enfermedad relacionada con la epilepsia que se caracteriza por episodios súbitos de sueño, cataplejía y alucinaciones hipnagógicas (en el momento de dormirse).

Metilfenidato

Es un derivado de la anfetamina. Se utiliza en el tratamiento del llamado síndrome de hiperactividad y déficit de atención (ADHD, del inglés *attention deficit hyperactivity disorder*) que afecta a niños y adolescentes, y que se caracteriza por movimientos continuos y falta de concentración y atención, lo que provoca problemas de convivencia y fracaso escolar. En estos casos, el metilfenidato produce paradójicamente tranquilidad y mejora la capacidad de atención.

Minaprina

Puede ser útil en el tratamiento de las psicoestimulaciones y otras alteraciones del comportamiento. Aunque no es un compuesto anfetamínico, también puede provocar insomnio y excitación.

Cafeína

Se encuentra en el café y el té. Una taza de café puede contener 100-150 mg de cafeína, y se sabe que 1 ó 2 tazas de café estimulan y despiertan. En dosis más altas, puede producir insomnio, taquicardia e incluso convulsiones. En algunos casos puede causar arritmias.

La cafeína, por su efecto estimulante, se suele añadir a algunos preparados comerciales de analgésicos, como el ácido acetilsalicílico o la fena-

cetina. También suele asociarse a la ergotamina para el tratamiento de la jaqueca.

Anorexígenos

Algunos derivados de la anfetamina, como la anfepramona, la fenfluramina, la dexfenfluramina y la fentermina, se utilizaron antiguamente en el tratamiento de la obesidad, para reducir el apetito; sin embargo, todos ellos producen excitación e insomnio, y su uso continuo puede causar adicción. Además, la combinación de fenfluramina y fentermina (conocida popularmente como «*fen-fen*») ocasiona con frecuencia hipertensión pulmonar y afección de las válvulas cardíacas. Por todo ello, estos fármacos han sido retirados.

El único fármaco aceptado en la actualidad en el tratamiento farmacológico de la obesidad es el orlistat, que bloquea la acción de las lipasas gastrointestinales e impide parcialmente la absorción de las grasas. Alrededor del 40 % de la grasa contenida en la dieta no se absorbe, y se elimina con las heces. Se administra por vía oral, con cada comida. Puede producir dolor abdominal y diarrea.

Analépticos respiratorios

Algunos estimulantes del SNC parecen tener un efecto preferente sobre el centro respiratorio, y producen un aumento del número y la amplitud de los movimientos respiratorios. Su utilidad clínica es escasa. Pueden ser útiles en casos de depresión respiratoria central. La niquetamida y la lobelina son poco eficaces. La doxapramina es más eficaz, siempre que se administre por vía intravenosa de forma continua (1-4 mg/min).

ANTIMIGRAÑOSOS

La migraña o jaqueca es una forma frecuente de cefalea, de causa desconocida. Son características las crisis agudas de dolor pulsátil que afectan a la mitad del cráneo (hemigránea), aunque puede presentar manifestaciones atípicas. La cefalea se acompaña habitualmente de fotofobia, náuseas y vómitos. Con frecuencia la crisis de jaqueca va precedida de un aura, que puede adoptar diversas formas (p. ej., percepción subjetiva de olores o colores). Las crisis de jaqueca pueden durar varias

horas o días, y pueden repetirse con mucha frecuencia.

Algunos fármacos, utilizados fundamentalmente en otras enfermedades, pueden mejorar la frecuencia y la intensidad de las crisis jaquecas. Con este fin se utilizan, en tratamiento continuo, algunos anticomiciales (p. ej., el topiramato), algunos antidepresivos (p. ej., el triptizol), los betabloqueantes y los antagonistas del calcio. Estos tratamientos no siempre son eficaces, y con frecuencia en las crisis agudas de jaqueca hay que recurrir a otros fármacos.

Las crisis agudas de jaqueca pueden responder a los analgésicos habituales (salicilatos, paracetamol, AINE), sobre todo en las fases iniciales de la crisis y si ésta no es muy intensa, pero con frecuencia hay que recurrir a los fármacos que se describen a continuación.

Ergotamina y dihidroergotamina

Son alcaloides del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*), con potente acción vasoconstrictora arterial. Se supone que actúan provocando la vasoconstricción de las arterias extracraneales, que en las crisis de jaqueca estarían vasodilatadas. En principio, sólo son eficaces si se administran al inicio de la crisis, en dosis de 1 mg por vía oral o rectal, que se puede repetir a la media hora si no ha cedido el dolor. En ningún caso se debe superar una dosis total diaria de 4-6 mg, ya que dosis mayores pueden producir fenómenos generalizados de vasoconstricción arterial, incluso con manifestaciones isquémicas de las extremidades u otros territorios (p. ej., angina de pecho).

Están contraindicadas cuando existen trastornos circulatorios (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, hipertensión). No se deben asociar a fármacos que disminuyan la eficacia de los mecanismos enzimáticos hepáticos (véase el Cap. 68), como los antibióticos macrólidos o los antirretrovíricos inhibidores de la proteasa (utilizados en el tratamiento del SIDA), ya que en este caso el metabolismo de la ergotamina se hace más lento y su efecto vasoconstrictor es mucho mayor, pudiendo producirse fenómenos isquémicos de las extremidades e incluso de la circulación cerebral.

Triptanos

Son fármacos agonistas selectivos de los receptores 5-HT, de la serotonina. Su mecanismo de acción en la migraña no está completamente aclarado. En el Cuadro 18-1 se indican los que se utilizan actualmente. Estos fármacos suelen ser muy eficaces siempre que se administren en las primeras fases del ataque de jaqueca. Habitualmente, se utilizan en dosis única, que se puede repetir 1 ó 2 horas después si no ha cedido el dolor.

El sumatriptán se puede administrar por vía subcutánea, intranasal u oral, en unas dosis iniciales de 6, 20 y 50 mg, respectivamente. No se puede asociar a los alcaloides del cornezuelo descritos anteriormente. La dosis total diaria no debe superar los 12 mg por vía subcutánea, los 40 mg por vía intranasal y los 300 mg por vía oral. Tiene pocos efectos secundarios, pero puede producir hormigueos, sensación de calor, opresión torácica, arritmias y, rara vez, angina de pecho, convulsiones y aumento de la cefalea.

Los demás triptanos que se muestran en el Cuadro 18-1 son similares al sumatriptán.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SNC

Los fármacos incluidos en este grupo se utilizan en la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. En general, producen escasos beneficios.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

El riluzol parece prolongar la supervivencia de los enfermos de ELA, pero sólo cuando se administra en las primeras fases de la enfermedad. Se administra por vía oral y se desconoce su mecanismo de acción. Puede producir fenómenos alérgicos, alteraciones hepáticas y neutrocitopenia.

Esclerosis múltiple (esclerosis en placas)

Los interferones β (β IA y β IB), el copolímero 1 y los inmunosupresores citotóxicos (véase el Cap. 59) parecen ser útiles en la prevención de los brotes agudos de esclerosis múltiple. Si, a pesar de ello, se produce un brote agudo, se utilizan los glucocorticoides en dosis altas durante 21 días (véase el Cap. 42).

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer, que es la causa más frecuente de demencia senil, es un trastorno neurodegenerativo progresivo de evolución letal. Se manifiesta clínicamente por pérdida de memoria y alteraciones de la conducta, deterioro progresivo de las funciones cognitivas y síntomas neuropsiquiátricos. Su frecuencia parece ir incrementándose, y la prevalencia en la población general aumenta con la edad: 3 % a los 65 años y casi 50 % a los 85 años. Su causa es desconocida. En los estudios necróticos se encuentran múltiples placas de sustancia amiloide β en el cerebro.

Para intentar mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y frenar su evolución se han utilizado diversos fármacos.

Fármacos que mejoran los síntomas de la enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado que en esta enfermedad existe una disminución de algunos neurotransmisores sinápticos neuronales, sobre todo acetilcolina. Sin embargo, la administración de fármacos parasimpaticomiméticos (p. ej., fisostigmina) no produce un claro beneficio. Actualmente se están utilizando fármacos con actividad anticolinesterasa (Cuadro 18-2) con el fin de aumentar la cantidad de acetilcolina disponible en las sinapsis cerebrales. Suelen producir una discreta mejoría de los procesos cognitivos cuando la enfermedad es leve o

Cuadro 18-1	TRIPTANOS
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS HABITUAL
Sumatriptán (Imigran®)	Véase el texto
Naratriptán (Naramig®)	2.5 mg, vía oral
Zolmitriptán (Zomig®)	2.5 mg, vía oral
Rizatriptán (Maxalt®)	10 mg, vía oral
Almotriptán (Almogran®)	12.5 mg, vía oral

Cuadro 18-2
**FÁRMACOS CON ACCIÓN
ANTICOLINESTERASA
UTILIZADOS EN LA
ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS HABITUAL
Tacrina (Cognex®)	40 mg/día
Donepezilo (Aricept®)	5 mg/día
Rivastigmina (Exelon®)	1.5 mg/12 h
Galantamina (Reminyl®)	4 mg/12 h
Memantina (Axura®)	5 mg/día

moderada. En general, se consideran fármacos paliativos. Todos ellos se administran por vía oral y tienen pocos efectos secundarios. La tacrina se uti-

liza poco actualmente, porque puede producir toxicidad hepática. La memantina, un análogo de la amantadina, es un antagonista del receptor del *N*-metil-D-aspartato. Parece que retrasa el deterioro clínico en casos moderados de la enfermedad. Puede producir mareos, cefalea y alucinaciones. En la enfermedad de Alzheimer se aplican con frecuencia tratamientos sintomáticos con otros psicofármacos (antidepresivos, neurolépticos, hipnóticos), que se describen en los capítulos correspondientes.

Fármacos que pueden frenar la evolución de la enfermedad de Alzheimer

La selegilina (que también se utiliza en la enfermedad de Parkinson) tiene un efecto antioxidante, y parece frenar levemente la evolución de la enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados son poco claros.

El extracto de las hojas del árbol *Ginkgo biloba* también parece tener el mismo ligero efecto positivo.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

1.

Tanto la anfetamina como sus derivados producen excitación y pueden causar adicción. Los llamados anorexígenos se han retirado y ya no se utilizan.

2.

En el tratamiento de la obesidad lo fundamental es la dieta, el apoyo psicológico y, con indicaciones muy precisas, algunas técnicas quirúrgicas. El único fármaco que se utiliza actualmente, y sólo como adyuvante, es el orlistat.

3.

Una de las pocas indicaciones actuales de las anfetaminas es en el llamado síndrome de hiperactividad y déficit de atención, en el que se utiliza el metilfenidato. Este síndrome afecta a niños y adolescentes, y se manifiesta por inquietud, hiperactividad y falta de atención, lo que provoca, entre otras cosas, fracaso escolar.

4.

En el tratamiento de la migraña hay que distinguir el tratamiento de base, continuo, y el tratamiento de las crisis. Como tratamiento de base se utilizan anticonvulsivos, antidepresivos, betablo-

queantes o bloqueantes del calcio. Los conocidos como antimigráneos sólo se utilizan en el tratamiento de las crisis.

5.

Cuando se utiliza ergotamina en el tratamiento de la migraña o jaqueca, conviene tener en cuenta una serie de consideraciones importantes:

- Sólo se debe utilizar al comienzo de las crisis de migraña, ya que posteriormente es ineficaz.
- La dosis habitual de 1 mg por vía oral se puede repetir a los 30 minutos, o más tarde, si no ha cedido el dolor, pero en ningún caso se excederá de la dosis total de 4-6 mg en 24 horas.
- La ergotamina no se puede asociar a los triptanos ni a fármacos que ralentizan el metabolismo de la ergotamina, de los cuales los más importantes son los antibióticos macrólidos y los fármacos antirretrovíricos del grupo de inhibidores de la proteasa, ya que en estos casos el efecto de la ergotamina será mucho mayor.
- El exceso de actividad ergotámica se denomina ergotismo, y se caracteriza por fenómenos generalizados de

isquemia de las extremidades y otras zonas debidos a la excesiva vasoconstricción arterial. En el pasado esto era muy frecuente cuando se consumía pan de centeno sin haber separado el cornezuelo del grano, lo que provocaba gangrena de las extremidades (el «fuego de San Antonio» medieval).

6.

Los triptanos son, en general, más eficaces que la ergotamina en el tratamiento de la migraña y tienen menos efectos secundarios.

7.

En el desencadenamiento de las crisis de migraña a veces influyen algunos alimentos, como el chocolate, los quesos curados o el vino, por lo que en todo enfermo de migraña se debe probar a suprimirlos.

8.

Los fármacos que se utilizan actualmente en el tratamiento de las enfermedades degenerativas del SNC (ELA, esclerosis múltiple y demencia de Alzheimer) son, en general, poco eficaces y tienen un efecto fundamentalmente paliativo.

CAPÍTULO 19

Neurolépticos

INTRODUCCIÓN

Los neurolépticos, también conocidos como antipsicóticos, se emplean fundamentalmente en el tratamiento de las psicosis, como la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos y las psicosis tóxicas desencadenadas por otros fármacos o drogas. También se emplean en el tratamiento sintomático de los estados de agitación y el delirio agudo, en los estados confusionales y en algunos casos de dolor crónico.

Los neurolépticos han modificado sustancialmente el pronóstico de las psicosis. En la actualidad, casi todos los enfermos psicóticos mejoran con el tratamiento farmacológico, y la mayoría puede tratarse de forma ambulatoria.

Los neurolépticos antiguamente se denominaban tranquilizantes mayores. Esta denominación se ha abandonado porque no son solamente tranquilizantes, sino que también parecen mejorar otras manifestaciones de las psicosis. La agitación es ciertamente una manifestación frecuente de las psicosis, pero también se administran antipsicóticos a enfermos que no presentan agitación.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de los neurolépticos, parece que actúan fundamentalmente bloqueando los receptores de los neurotransmisores de las sinapsis cerebrales. En la mayoría de los estados psicóticos, sobre todo

cuando existe agitación, la concentración de estos neurotransmisores es mayor de la habitual, lo que produce un exceso de estimulación de los receptores sinápticos correspondientes. Al bloquear estos receptores, los neurolépticos disminuyen este exceso de excitación, lo que produce una mejoría del estado psicótico.

En principio, todos los neurolépticos son eficaces. La elección de uno u otro depende de la respuesta previa del enfermo al fármaco y de los efectos adversos que se presenten. Algunos son de efecto prolongado y se utilizan en situaciones crónicas.

El efecto terapéutico suele manifestarse en pocos días, pero en ocasiones puede tardar varias semanas.

Los más utilizados actualmente, con sus dosis orientativas, se indican en el Cuadro 19-1.

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS O CLÁSICOS

Fenotiazinas

Son todas muy parecidas entre sí, aunque existen algunas diferencias individuales.

El mecanismo de acción parece ser el bloqueo de los receptores sinápticos cerebrales de dopamina y serotonina. También bloquean los recep-

Cuadro 19-1**CLASIFICACIÓN DE LOS NEUROLÉPTICOS
Y DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS)****NEUROLÉPTICOS TÍPICOS O CLÁSICOS****A) FENOTIAZINAS**

- Clorpromazina (Largactil®): 50-800 mg/día, VO
 Flufenazina (Modecate®): 12.5-50 mg/2-6 semanas, IM
 Levomepromazina (Sinogan®): 50-250 mg/día, VO
 Perfenazina (Deprelío®): 12-24 mg/día, VO
 Pipotiazina (Lonseren®): 100 mg/4 semanas, IM
 Tioridazina (Meleril®): 150-600 mg/día, VO
 Trifluoperazina (Eskazine®): 4-10 mg/día, VO

B) BUTIROPENONAS

- Droperidol (Deshidrobenzoperidol®): 2.5-10 mg, IM
 Haloperidol (Haloperidol®): 10-20 mg/día, VO; 1-3 mg/6 h, IV

C) TIOXANTENOS

- Flupentixol (Deanxit®): 1-1.5 mg/día, VO
 Zuclopentixol (Clopixol®): 30-150 mg/día, VO; liberación prolongada IM: 200 mg/4 semanas

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS O MODERNOS

- Amisulprida (Solian®): 400-800 mg/día, VO
 Clotiapina (Etumina®): 60-80 mg/día, VO
 Clozapina (Leponex®): 25-300 mg/día, VO
 Loxapina (Loxapac®): 20-60 mg/día, VO; 12.5-60 mg/6 h, IM
 Olanzapina (Zyprexa®): 10-20 mg/día, VO
 Pimozida (Orap®): 10-20 mg/día, VO
 Quetiapina (Seroquel®): 300-450 mg/día, VO
 Risperidona (Risperdal®): 2-8 mg/día, VO
 Sertindol (Serolect®): 4-20 mg/día, VO
 Sulpirida (Dogmatil®): 400-800 mg/día, VO
 Tiaprída (Tiaprizal®): 300-800 mg/día, VO; 100-200 mg IM o IV
 Ziprasidona (Zeldox®): 40 mg/12 h, VO; 10-40 mg/día, IM

tores dopamínérgicos periféricos, lo que explica algunos de sus efectos secundarios.

Los efectos terapéuticos más importantes de los fármacos de este grupo son el antipsicótico y el tranquilizante. En la esquizofrenia, son más eficaces para controlar los síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes y fragmentación del pensamiento) que los negativos (pérdida de la afectividad y las emociones, pobreza de lenguaje, déficit de atención, tendencia al suicidio).

Todas las fenotiazinas tienen también, más o menos desarrollado, un efecto antiemético, antivertiginoso, antihistamínico y antipruriginoso.

Se administran habitualmente por vía oral, pero a veces se utiliza la vía parenteral (intramuscular

o intravenosa), sobre todo en las fases agudas de las psicosis, o en enfermos que rechazan la medicación oral. Existen preparados de liberación prolongada, que se administran por vía intramuscular y mantienen el efecto terapéutico varias semanas.

Las fenotiazinas se metabolizan en el hígado, por lo que en los enfermos con hepatopatías conocidas es preciso administrarlas con precaución.

Efectos secundarios**Somnolencia**

Es un efecto inevitable, aunque suele disminuir al cabo de algunos días. Conviene advertir al enfer-

mo que no realice actividades potencialmente peligrosas, como conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, durante el tratamiento con fenotiazinas. La somnolencia se potencia con el alcohol, (que debe evitarse), y con otros fármacos depresores del sistema nervioso central.

Efectos extrapiramidales

Es frecuente la aparición de un cuadro parkinsoniano, con rigidez, temblor y acinesia, que habitualmente mejora añadiendo al tratamiento un antiparkinsoniano. Otras veces se produce acatisia (movimientos constantes involuntarios), que mejora si se puede disminuir la dosis o administrando una benzodiacepina. En los tratamientos prolongados puede observarse discinesia tardía, que se caracteriza por una distonía de los músculos del tronco y por movimientos involuntarios de la cara y las extremidades. La discinesia tardía se observa en el 20 % de los enfermos que mantienen el tratamiento con fenotiazinas durante más de un año, y suele mejorar si éste se suspende, aunque en ocasiones es irreversible.

Los efectos extrapiramidales son especialmente frecuentes cuando se utilizan los preparados de liberación prolongada (decanoato de flufenazina y palmitato de pipotiazina).

Efectos anticolinérgicos

Es muy frecuente la sequedad de boca, la visión borrosa (por parálisis de la acomodación del cristalino), el estreñimiento, y la retención urinaria en los varones.

Efectos antiadrenérgicos

Puede producirse una hipotensión importante y arritmias diversas, especialmente cuando las fenotiazinas se administran por vía parenteral y en dosis altas, como sucede en las psicosis agudas con un gran componente de agitación. En estas circunstancias, es conveniente vigilar la tensión arterial durante el tratamiento.

Alteraciones hepáticas y hematológicas

Pueden producirse ictericia colostática, agranulocitosis o trombocitopenia.

Síndrome neuroléptico maligno

Puede producirlo cualquier neuroléptico, aunque es más frecuente con las fenotiazinas. Se caracte-

teriza por hipertermia extrema (40-42 °C), rigidez muscular y disminución de la conciencia. Es poco frecuente, pero tiene una elevada mortalidad (25 %). Se trata con dantroleno, un relajante muscular.

Otros efectos secundarios

En raras ocasiones puede producirse broncoespasmo, fotosensibilidad (reacciones alérgicas en las zonas expuestas a la luz), exantema, ginecomastia, amenorrea y aumento de peso.

Diferencias individuales

La clorpromazina y la levomepromazina tienen efecto tranquilizante y producen escasos efectos extrapiramidales, pero provocan hipotensión y su efecto antipsicótico es escaso. La flufenazina, la perfenazina y la trifluoperazina tienen un mayor efecto antipsicótico, escaso efecto tranquilizante y apenas causan hipotensión, aunque suelen producir bastantes efectos extrapiramidales.

Butirofenonas

Se parecen a las fenotiazinas, tanto en sus efectos terapéuticos como en sus efectos secundarios. La más utilizada es el haloperidol, que está indicado tanto en las psicosis agudas (acompañadas de agitación) como en las crónicas. En la esquizofrenia, se administra generalmente por vía oral, en dosis de 10-20 mg/día. En los casos de agitación aguda se puede administrar por vía intravenosa, en dosis de 1-3 mg. En ocasiones es necesario emplear una dosis mucho mayor, de hasta 60-100 mg/día. Con estas dosis casi siempre aparecen efectos extrapiramidales.

Otro fármaco de este grupo es el deshidrobenzoperidol o droperidol, que se utiliza en anestesia, combinado con el fentanilo, para inducir la denominada neuroleptoanalgesia.

Tioxantenos

Son muy parecidos a las butirofenonas. Producen bastantes efectos extrapiramidales.

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS O MODERNOS

Estos fármacos tienen, en general, menos efectos secundarios que los anteriores. En la esquizofre-

nia suelen controlar también los síntomas negativos, por lo que en esta entidad se consideran los fármacos de elección.

La clozapina suele ser eficaz en las denominadas psicosis refractarias, cuando han fracasado otros neurolépticos, y parece ser el fármaco más eficaz en la prevención del suicidio. Carece prácticamente de efectos secundarios extrapiiramidales, hasta el punto de que se puede utilizar en el tratamiento de las psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inconveniente principal de este fármaco es que puede producir agranulocitosis en el 1-2 % de los casos, sobre todo en las personas de edad avanzada, por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles semanales de la cifra de leucocitos. Si se observa leucocitopenia, hay que suspender el fármaco.

La ziprasidona es parecida a la clozapina; carece del efecto depresor sobre la médula ósea, pero puede causar algunas arritmias.

La pimozida tiene también un considerable efecto antipsicótico con pocos efectos secundarios. Su semivida es más prolongada, lo que per-

mite una sola dosis diaria; se emplea en tratamientos prolongados. El sertindol y la olanzapina son similares a la pimozida, y se pueden administrar también en una sola dosis diaria. La olanzapina se puede administrar por vía intramuscular en casos de psicosis aguda.

La sulpirida, en dosis bajas, tiene también un efecto ansiolítico y antidepresivo, por lo que se considera un fármaco *armonizador*.

La tiaprida es eficaz, por vía intravenosa, en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol etílico, en el que no deben utilizarse fenotiazinas, porque pueden producir una hipotensión importante.

La risperidona es útil en el tratamiento del autismo.

La amisulprida, en dosis bajas, es eficaz en el control de los síntomas negativos de la esquizofrenia; para controlar los síntomas positivos de la misma se necesitan dosis altas, potencialmente tóxicas, por lo que este fármaco se utiliza en los casos de esquizofrenia con síntomas fundamentalmente negativos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Todas las fenotiazinas y sus derivados producen somnolencia. Hay que aconsejar al enfermo que no realice actividades en las que la somnolencia sea peligrosa (conducir vehículos, manejar máquinas, etc.) al menos durante los primeros días del tratamiento. Al cabo de 1-2 semanas, lo habitual es que la somnolencia disminuya y el enfermo pueda llevar una vida normal.

2.

Hay que controlar con frecuencia la tensión arterial en los enfermos tratados con fenotiazinas, ya que pueden presentar hipotensión, sobre todo si el fármaco se administra por vía parenteral. En este caso, conviene que el enfermo permanezca en decúbi-

to durante una hora después de la inyección, para evitar la hipotensión ortostática.

3.

Durante todo el tratamiento con fenotiazinas hay que vigilar la aparición de efectos secundarios, principalmente neurológicos: rigidez y temblor muscular, o movimientos involuntarios del cuello y las extremidades. Uno de los primeros síntomas de la disinesia tardía suele ser las fasciculaciones de la lengua (se dice que la lengua parece «un saco de gusanos»). Los efectos anticolinérgicos (visión borrosa, estreñimiento, dificultad para la micción en los varones, etc.) son molestos, pero habitualmente se pueden tolerar.

4.

Cuando se utiliza la clozapí-

na, es necesario realizar un recuento leucocitario cada semana, sobre todo en las personas de más de 60 años de edad, ya que puede producir una leucocitopenia importante, e incluso agranulocitosis. Si se aprecia un descenso de los leucocitos (< 4000 leucocitos/mL), hay que suspender el tratamiento.

5.

En los tratamientos con fenotiazinas, y en general con todos los psicofármacos, es muy importante asegurarse de que el enfermo toma la medicación. Los enfermos ingresados deben ingerir las dosis orales en presencia de la enfermera. En el caso de enfermos ambulatorios, es preciso responsabilizar a la familia de su administración.

CAPÍTULO 20

Ansiolíticos

INTRODUCCIÓN

La ansiedad se define como una sensación subjetiva de aprensión, inquietud, incertidumbre y temor sin causa manifiesta. En sentido estricto, los trastornos de ansiedad se manifiestan únicamente por síntomas psíquicos, aunque es muy frecuente que exista cansancio y rigidez muscular. Cuando la ansiedad se acompaña de otros síntomas orgánicos, como sudor, temblor, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico o abdominal y sensación de ahogo, recibe el nombre de angustia. La mayoría de estas manifestaciones orgánicas de la angustia se deben a la hiperactividad del sistema simpático, con aumento de las catecolaminas circulantes. Las crisis súbitas y recurrentes de angustia, que suelen durar entre 15 y 60 minutos, se denominan ataques de pánico. La ansiedad y la angustia forman parte de las neurosis y de las fobias (p. ej., agorafobia o claustrofobia), pero pueden coexistir con otros trastornos psiquiátricos. De hecho, en más de dos tercios de los estados de ansiedad existen síntomas más o menos importantes de depresión.

Cuando la ansiedad se puede achacar a causas externas conocidas, como problemas personales, disgustos, situaciones conflictivas, etc., se habla de trastornos de estrés. El estrés postraumático es un estado de ansiedad o angustia secundario a vi-

vencias muy conflictivas (p. ej., grandes catástrofes).

El tratamiento actual de los estados de ansiedad comprende básicamente técnicas conductistas (o behavioristas), terapia cognitiva, técnicas de relajación y ejercicio físico moderado, que parece tener un efecto beneficioso. Sin embargo, con frecuencia hay que añadir un tratamiento con fármacos ansiolíticos, que son psicofármacos capaces de mejorar los estados de ansiedad. Si existe un estado depresivo asociado, (algo que, como se ha indicado, es frecuente), se añade al tratamiento un fármaco antidepresivo (véanse estos fármacos en el capítulo siguiente).

Aunque la indicación principal de los ansiolíticos es el tratamiento de la ansiedad, también se utilizan como sedantes e hipnóticos, p. ej., en la anestesia.

Los únicos ansiolíticos empleados en la actualidad son las benzodiacepinas y la buspirona.

BENZODIACEPINAS

Se trata de una familia de fármacos que reducen el estado de ansiedad actuando fundamentalmente sobre el sistema límbico y otras estructuras profundas del sistema nervioso central. El mecanismo de acción preciso se desconoce, pero parece

que aumentan la sensibilidad de los receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA), lo que produce una inhibición de la función de dichas estructuras. Además del efecto ansiolítico, las benzodiacepinas ejercen una acción depresora, sobre todo del sistema nervioso central.

En el Cuadro 20-1 se indican las principales benzodiacepinas. Todas ellas tienen características muy parecidas, diferenciándose fundamentalmente en su semivida.

Efectos generales e indicaciones

Ansiolítico

Por este efecto, las benzodiacepinas están indicadas en las enfermedades mentales que cursan con ansiedad. Suelen emplearse las de semivida media-larga (alrededor de 10-12 horas), generalmente por vía oral y en 2-3 dosis al día. El tratamiento se administra habitualmente durante algunas semanas, pero en ocasiones es preciso mantenerlo durante períodos más prolongados. El alprazolam parece ser más eficaz que otras benzodiacepinas en los casos de angustia y, sobre todo, en las crisis de pánico. Sin embargo, es posible que los síntomas vegetativos de la angustia no respondan

adecuadamente a las benzodiacepinas, fundamentalmente en los trastornos de estrés. En estos casos se suele añadir al tratamiento un betabloqueante, ya que estos síntomas vegetativos dependen, como se ha indicado, de una hiperactividad adrenérgica.

Hipnótico y sedante

Por estos efectos, se emplean en la anestesia, en el tratamiento del insomnio y en algunos síndromes de abstinencia.

En la anestesia, se utilizan en la preanestesia (véase el Cap. 15) y también en algunos procedimientos dolorosos o exploraciones especiales, por ejemplo, en las endoscopias digestivas o respiratorias. Con este fin se utilizan las benzodiacepinas de semivida corta, como el midazolam, por vía intravenosa, con lo que se consigue un estado hipnótico que revierte en pocos minutos una vez que se interrumpe su administración. También se utilizan, en infusión intravenosa continua, para producir un estado de sedación-hipnosis prolongado, como por ejemplo en los enfermos sometidos a ventilación mecánica.

En el tratamiento del insomnio, cuando se decide utilizar fármacos (véase el Cap. 14), y para

Cuadro 20-1

ALGUNAS BENZODIACEPINAS. DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS)

NOMBRE GENÉRICO	SEMIVIDA (H)	DOSIS
<i>Utilizadas como ansiolíticos</i>		
Alprazolam (Trankimazin®)	10-12	1-3 mg/día
Bromazepam (Lexatin®)	10-20	3-12 mg/día
Clorazepato (Tranxilium®)	30-60	10-30 mg/día
Diazepam (Valium®)	14-100	10-30 mg/día
Lorazepam (Orfidal®)	9-22	3-6 mg/día
Oxazepam (Adumbran®)	7-9	30-60 mg/día
Tetrazepam (Myolastan®)	10-20	50-150 mg/día
<i>Utilizadas en anestesia</i>		
Midazolam (Dormicum®)	1-3	5-10 mg VO; 1-3 mg IV
<i>Utilizadas en el insomnio</i>		
Flunitrazepam (Rohipnol®)	15-20	1-2 mg
Nitrazepam (Mogadon®)	15-30	5-10 mg
Triazolam (Halcion®)	2-4	0.125-0.25 mg

evitar la somnolencia durante el día, se emplean las benzodiacepinas de semivida media-corta, como el nitrazepam, el flunitrazepam, el triazolam o el midazolam. Se aconseja utilizarlas durante el menor tiempo posible, y siempre en combinación con otras medidas contra el insomnio (evitar el sueño diurno, ejercicio físico, etc.).

Las benzodiacepinas también son útiles en la fase aguda del síndrome de abstinencia del alcohol etílico, así como en los tratamientos de deshabituación de algunas drogas, como la cocaína, la heroína y el LSD.

Relajante muscular

Es un efecto teóricamente útil, ya que la contractura muscular acompaña frecuentemente a los estados de ansiedad, con producción secundaria de mialgias. Sin embargo, el efecto relajante muscular directo de las benzodiacepinas sólo aparece en dosis altas. La relajación muscular que causan las benzodiacepinas en los enfermos con ansiedad seguramente es secundaria al efecto ansiolítico, por lo que es dudosa la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la contractura muscular primaria, por lesiones musculoesqueléticas traumáticas o por enfermedades espásticas. En estos casos, suele utilizarse el tetrazepam, que supuestamente tiene un efecto relajante directo mayor que las otras benzodiacepinas.

Anticonvulsivo

Las benzodiacepinas, por vía intravenosa, suelen controlar de forma inmediata las crisis convulsivas de cualquier origen. Se suele emplear el diazepam o el midazolam. Se administra únicamente la dosis suficiente para controlar la crisis, lo que generalmente se consigue con menos de 10 mg (véase el Cap. 17).

Efectos secundarios

Depresión respiratoria

Este efecto es especialmente peligroso cuando las benzodiacepinas se administran por vía intravenosa, cuando la dosis es alta, cuando se asocian a otros depresores del sistema nervioso central (como opiáceos), y cuando el enfermo sufre una enfermedad respiratoria crónica o una miastenia.

En todos estos casos, las benzodiacepinas están contraindicadas, o se deben emplear con mucha precaución.

Somnolencia y sensación de cansancio

Son manifestaciones del efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Aparecen generalmente con dosis altas, pero a veces también con dosis bajas. Este efecto suele ser más evidente en las personas mayores, y es peligroso en aquellas que conducen vehículos, manejan máquinas, etc. Estos síntomas suelen mejorar en unos días, pero se agravan si se ingieren simultáneamente otros fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, como el alcohol etílico. Por esta razón, se desaconseja la ingestión simultánea de benzodiacepinas y bebidas alcohólicas.

Con dosis muy superiores a las terapéuticas, ingeridas habitualmente con intención suicida, la depresión del sistema nervioso central puede ser importante y producir un estado de coma e hipoventilación. Sin embargo, las muertes por sobredosis de benzodiacepinas son raras, salvo que se hayan ingerido simultáneamente otros depresores del sistema nervioso central o se produzca una anoxia cerebral importante debido a la hipovenitilación.

Adicción y dependencia física

Después de tratamientos prolongados (de más de seis meses) con una benzodiacepina en dosis terapéuticas puede aparecer el fenómeno de la adicción, y en consecuencia un síndrome de abstinencia si se interrumpe su consumo, especialmente cuando se utilizan las de semivida media-corta. El síndrome de abstinencia de las benzodiacepinas suele ser leve, y se caracteriza por ansiedad e insomnio. Sin embargo, en ocasiones se observa irritabilidad, sudación, temblor y rigidez muscular, e incluso crisis convulsivas y psicosis. Con dosis altas, o utilizando las benzodiacepinas como drogas de abuso, estas manifestaciones pueden aparecer a las 3-4 semanas. Para evitar o reducir la adicción cuando se emplean terapéuticamente, se aconseja administrar la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible, nunca durante más de 4-6 meses. También es importante recordar que no se debe suspender bruscamente la medicación.

cuando se haya administrado durante más de un mes, sino reducir progresivamente la dosis a lo largo de dos semanas.

Desorientación, ataxia y agitación

Aunque rara vez, estos efectos pueden aparecer en las personas mayores. Por este motivo, y también porque producen mayor somnolencia, en las personas mayores de 60 años se aconseja comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis del adulto, observándose los resultados.

Hipersensibilidad

Es bastante infrecuente. Suele manifestarse por erupciones cutáneas.

Amnesia anterógrada

Bajo el efecto de las benzodiacepinas, en dosis medias-altas, se puede alterar el proceso de la memoria, y puede que no se recuerden los hechos ocurridos durante el tratamiento, por lo que conviene advertir de ello al enfermo.

Antagonistas de las benzodiacepinas

El flumazenilo es un fármaco con una gran afinidad por los receptores del GABA, hasta el punto de que si el receptor estaba ocupado por una benzodiacepina, la desplaza del mismo, pero sin ejercer por sí mismo ninguna estimulación sobre el receptor. En consecuencia, los efectos de la benzodiacepina desaparecen con rapidez. Por esta razón, el flumazenilo es un potente antagonista de las benzodiacepinas y resulta muy útil para tratar las sobredosis de estos fármacos. Se utiliza por

vía intravenosa, en dosis de 0.3 mg, que se puede repetir cada 10 minutos si es preciso. El efecto es muy rápido, pero muy corto (una hora como máximo), por lo que en las intoxicaciones graves es preciso mantener una infusión intravenosa continua de flumazenilo durante horas.

También se utiliza para suprimir rápidamente el efecto de las benzodiacepinas cuando éstas se utilizan para lograr una sedación prolongada y se desea explorar el estado de conciencia real del enfermo.

BUSPIRONA

La buspirona es un ansiolítico puro, con un mecanismo de acción distinto al de las benzodiacepinas (bloquea la acción de la serotonina), y apenas tiene efecto hipnótico o sedante. No se potencia por la acción del alcohol etílico ni por otros depresores del SNC, y no produce adicción. Sin embargo, el efecto ansiolítico es menor que el de las benzodiacepinas, y puede tardar en aparecer hasta tres semanas. Puede ser útil cuando las benzodiacepinas producen demasiados efectos secundarios, como ocurre, por ejemplo, en los ancianos.

OTROS ANSIOLÍTICOS

El zolpidem y la zopiclona son dos fármacos con un leve efecto ansiolítico e hipnótico. Son muy parecidos a las benzodiacepinas, pero en general ocasionan menos efectos secundarios. Se utilizan fundamentalmente como hipnóticos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Las benzodiacepinas no son fármacos inocuos. Hay que intentar asesorar a la población para que reduzca la automedicación.

2.

Conviene advertir al enfermo que al principio del tratamiento con una benzodiacepina notará somnolencia y sensación de cansancio, y que por tanto es peligroso conducir vehículos, manejar maquinaria o ponerse en otras situaciones de peligro mientras se consuman estos fármacos. El alcohol etílico es totalmente incompatible con las benzodiacepinas, porque potencia la somnolencia.

3.

En los ancianos, hay que ser especialmente cauto con las benzodiacepinas, ya que pueden producir una somnolencia excesiva o una agitación paradójica. La dosis inicial en estos pacientes es, por norma, la mitad o menos de la dosis del adulto, debiéndose observar atentamente los efectos. Cuando lo que se desea es el efecto hipnótico, puede que sea preferible en los ancianos el zolpidem o la zopiclona.

4.

Las benzodiacepinas pueden causar adicción y síndrome de abstinencia. Las normas para evitar o disminuir este problema son: a) administrar

la menor dosis posible; b) durante el menor tiempo posible, preferiblemente menos de cuatro meses y siempre durante un período inferior a seis meses; c) no suspender nunca bruscamente el tratamiento, sino reducir lentamente la dosis, por ejemplo, un 25 % cada 1-2 semanas.

5.

Hoy en día las benzodiacepinas se utilizan frecuentemente en los intentos de suicidio. Hay que procurar que el enfermo no tenga acceso al medicamento. Si se produce una sobredosis, el flumazenilo por vía intravenosa revierte rápidamente el efecto de la benzodiacepina.

CAPÍTULO 21

Antidepresivos

INTRODUCCIÓN

La depresión forma parte de los trastornos afectivos, es decir, de los trastornos del estado de ánimo, y se manifiesta mediante alteraciones de la esfera cognitiva, del comportamiento y de las emociones. Los enfermos deprimidos presentan con frecuencia síntomas somáticos, como cefalea, dolores diversos y trastornos del sueño, del apetito y de la función sexual.

Existen dos tipos de trastornos afectivos: los unipolares y los bipolares.

Los *trastornos unipolares* representan los extremos patológicos de lo que podrían ser las variaciones normales del ánimo (Fig. 21-1): en un extremo se encuentra la manía, que se caracteriza por hiperactividad psicomotriz, euforia y sensación de superioridad, y en el extremo opuesto está la depresión, más frecuente que la manía, que se caracteriza por pesimismo, tristeza, apatía, retardo psicomotor, insomnio, anorexia, disfunciones sexuales, sentimientos de culpa y tendencia al suicidio. A la depresión se asocia con frecuencia un componente de ansiedad, angustia o crisis de pánico.

Los *trastornos bipolares* se caracterizan por la aparición alternativa de fases maníacas y depresivas, por lo que reciben el nombre de trastornos maniacodepresivos (antigua psicosis maniacode-

presiva). Lo característico de los trastornos bipolares son las fases de manía o hipomanía.

Las depresiones, como trastornos aislados (unipolares), se dividen clásicamente en exógenas y endógenas.

Las depresiones exógenas son las que se presentan coincidiendo con circunstancias personales conflictivas que, en principio, pueden explicar el estado depresivo, como puede ser la muerte de un ser querido, la pérdida del empleo, etc. Otras veces, son secundarias a diversas enfermedades orgánicas, en cuyo caso se suelen denominar depresiones reactivas, o debidas al consumo de algunos fármacos, tóxicos o sustancias de abuso. En es-

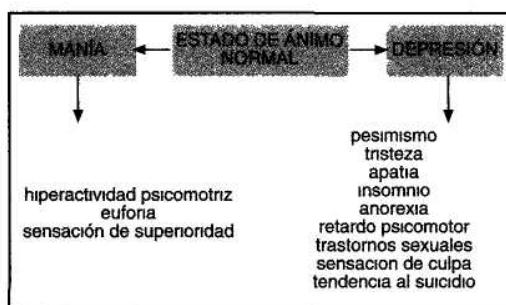


Fig. 21-1. Variaciones extremas (patológicas) del estado de ánimo normal.

tos tipos de depresión suele haber pocos síntomas somáticos y el pronóstico en general es bueno.

Las depresiones endógenas (antigua melancolía) son aquellas en las que no se detectan causas conflictivas externas aparentes. Suelen presentar muchos síntomas somáticos y el pronóstico suele ser más desfavorable que en las exógenas.

Sin embargo, actualmente se tiende a abandonar esta clasificación, pues se considera que incluso en las depresiones exógenas hay una interacción defectuosa entre los factores biológicos, emocionales y ambientales del individuo.

También existen depresiones enmascaradas o equivalentes depresivos, en los que también predominan los síntomas somáticos. Se manifiestan por las denominadas máscaras psíquicas o conductuales, como conductas autodestructivas, drogodependencias, bulimia o anorexia, fobias, etc.

La depresión es un trastorno frecuente, ya que afecta al 4-8 % de la población. Es más habitual en las mujeres y suele evolucionar por brotes. Un 15 % de los enfermos deprimidos intenta el suicidio.

La depresión puede ser aguda o crónica. La depresión aguda leve o moderada puede responder a la psicoterapia, pero en muchos casos es necesario un tratamiento farmacológico, que será obligado en los casos graves. Alrededor del 80 % de las depresiones agudas responde satisfactoriamente al tratamiento con fármacos antidepresivos, pero las depresiones crónicas responden peor. En estas últimas, suele ser necesario combinar el tratamiento farmacológico con la psicoterapia, y con frecuencia es indispensable añadir un fármaco ansiolítico.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

En la actualidad existen muchos fármacos antidepresivos. En principio todos son eficaces, por lo que las indicaciones precisas de cada uno no están bien definidas.

El tratamiento con fármacos antidepresivos debe mantenerse al menos durante 4-6 meses, y suspenderse de forma gradual, ya que si se suspende antes, o de forma brusca, puede producirse una recaída. Cuando un enfermo no responde adecuadamente a un fármaco antidepresivo, se

puede cambiar a otro, pero habitualmente no se asocian dos antidepresivos al mismo tiempo.

Mecanismo de acción

En condiciones normales, los neurotransmisores se almacenan en las llamadas vesículas sinápticas del axón terminal. Al recibirse el impulso nervioso, los neurotransmisores salen de las vesículas y pasan al espacio sináptico, donde estimulan los receptores específicos de la siguiente neurona. Desde el espacio sináptico, y mediante un sistema transportador, los neurotransmisores se reabsorben hacia el interior de la primera neurona en un 80 % aproximadamente, pasando a la circulación general el 20 % restante. De la cantidad de neurotransmisores que se reabsorbe hacia la primera neurona, una pequeña parte se reincorpora a las vesículas sinápticas (se puede afirmar que se «recicla»), pero la mayoría se destruye por la acción de una enzima local, llamada monoaminoxidasa (MAO) (Fig. 21-2).

En la actualidad hay pruebas evidentes de que los estados depresivos se asocian a una disminu-

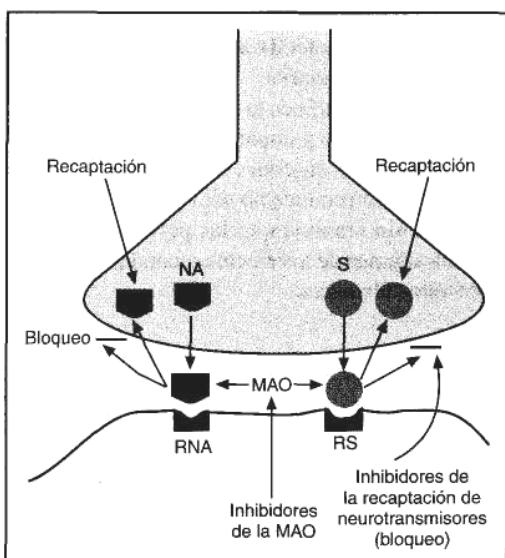


Fig. 21-2. Esquema de los mecanismos conocidos de acción de los antidepresivos en la sinapsis neural. NA: noradrenalina; S: serotonina; RNA: receptor de noradrenalina; RS: receptor de serotonina.

ción de la concentración de neurotransmisores en las sinapsis, especialmente noradrenalina, dopamina y serotonina, lo que parece producir una lenificación de la conducción sináptica cerebral.

Parece ser que el principal mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos consiste en elevar la concentración de neurotransmisores en la sinapsis, lo que consiguen por dos procedimientos distintos: *a)* bloqueando o retardando la reabsorción de los neurotransmisores, con lo que aumenta su concentración en la sinapsis; *b)* inhibiendo la acción de la monooaminoxidasa (MAO), lo que aumenta la fracción de neurotransmisor que se reincorpora a las vesículas sinápticas y se puede reutilizar en estímulos sucesivos. Ambos procedimientos consiguen, por tanto, aumentar la intensidad de la estimulación de los receptores por los correspondientes neurotransmisores. Es posible que algunos antidepresivos actúen mediante otros mecanismos, como, por ejemplo, incrementar el número o la sensibilidad de los receptores sinápticos para los neurotransmisores.

En el Cuadro 21-1 se indican los fármacos antidepresivos más utilizados actualmente, clasificados según su supuesto mecanismo de acción.

Inhibidores no selectivos de la reabsorción de neurotransmisores

Estos fármacos inhiben la reabsorción de noradrenalina, serotonina y dopamina en la sinapsis, elevando por tanto su concentración en la misma. Este efecto se produce no sólo en las sinapsis cerebrales, sino también en las periféricas, lo que explica algunos de los efectos secundarios que poseen estos fármacos.

Tricíclicos

Los tricíclicos fueron los primeros antidepresivos eficaces. Debido a su relativa toxicidad, actualmente tienden a ser desplazados por otros, aunque todavía se utilizan. Habitualmente se administran por vía oral, cada 8 ó 12 horas, en dosis progresivamente crecientes.

El primer signo de mejoría de la depresión suele ser la recuperación del apetito y el sueño, pero el efecto terapéutico tarda en manifestarse de 2 a 4 semanas (a veces, hasta 6 semanas). Es importante advertir de este hecho a los enfermos y a sus

familiares, ya que, por su propia depresión, tienden a abandonar el tratamiento si en los primeros días no aprecian una mejoría.

Con la dosis terapéutica habitual, los efectos secundarios de los tricíclicos suelen ser poco importantes. Al tener una acción anticolinérgica, producen sequedad de boca, estreñimiento, dificultad en la micción y visión borrosa por parálisis de la acomodación del cristalino. Con dosis más altas, necesarias en los casos graves de depresión, puede aparecer somnolencia, taquicardia, arritmias e hipotensión ortostática. Con menos frecuencia, producen temblor, ataxia, estados de confusión, alteraciones hepáticas y leucocitopenia.

Los tricíclicos están contraindicados en la cardiopatía isquémica, en la manía, en la epilepsia y en las hepatopatías graves. También son incompatibles con el alcohol etílico, porque se acentúa la somnolencia.

El inconveniente principal de los antidepresivos tricíclicos es su importante toxicidad en caso de sobredosis por intento de suicidio, algo frecuente en los enfermos depresivos. Si la cantidad ingerida es superior a 1-2 gramos, se produce una depresión del estado de conciencia hasta llegar al coma, hipoventilación, arritmias diversas y convulsiones. La mortalidad es apreciable. El tratamiento de esta situación, aparte de las medidas generales, incluye un betabloqueante, prostigmina, una benzodiacepina si hay convulsiones, y bicarbonato sódico por vía intravenosa, que disminuye la toxicidad cardíaca.

Derivados de los tricíclicos

Estos fármacos son parecidos a los tricíclicos, y el efecto terapéutico tarda también entre 2 y 3 semanas en aparecer, pero tienen sobre ellos las siguientes ventajas: *a)* además del efecto antidepresivo, tienen efecto ansiolítico, lo que resulta útil cuando el estado depresivo se asocia, como es frecuente, a un estado de ansiedad; *b)* no tienen apenas efectos anticolinérgicos ni cardíacos, y producen menos hipotensión ortostática; *c)* su semivida es más larga, por lo que es suficiente una sola dosis al día, algo importante en los enfermos depresivos, que son reacios a seguir el tratamiento; *d)* en caso de sobredosis, la toxicidad es algo menor.

Cuadro 21-1**CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS)****INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES****Tricíclicos**

- Imipramina (Tofranil®): 75-200 mg/día
- Amitriptilina (Tryptizol®): 75-150 mg/día
- Nortriptilina (Martimil®): 30-75 mg/día
- Doxepina (Sinequan®): 75-100 mg/día
- Clomipramina (Anafranil®): 25-100 mg/día
- Lofepramina (Deftan 70®): 40-200 mg/día

Derivados de los tricíclicos

- Amoxapina (Demolox®): 100-300 mg/día
- Amineptina (Survector®): 100-200 mg/día
- Trimipramina (Surmontil®): 50-200 mg/día
- Viloxazina (Vivarint®): 150-400 mg/día

Heterocíclicos (atípicos)

- Trazodona (Deprax®): 100-300 mg/día
- Maprotilina (Ludiomil®): 25-150 mg/día
- Mianserina (Lantanón®): 30-100 mg/día
- Pirlindol (Lifril®): 100-200 mg/día

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Citalopram (Prisodal®): 20-60 mg/día
- Fluoxetina (Prozac®): 20-60 mg/día
- Fluvoxamina (Dumirox®): 100-200 mg/día
- Paroxetina (Frosinor®): 20-50 mg/día
- Sertralina (Besitran®): 50-200 mg/día

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

- Venlafaxina (Vandral®): 75 mg/día
- Mirtazapina (Rexer®): 15-45 mg/día
- Reboxetina (Irenor®): 8-12 mg/día

INHIBIDORES DE LA MAO**Irreversibles y no selectivos (IMAQ)**

- Tranielcipromina (Parnate®): 20 mg/día

Reversibles y selectivos de la isoforma MAO-A (RIMA)

- Moclobemida (Manerix®): 300-600 mg/día
- Brofaromina (no comercializada en España)

OTROS ANTIDEPRESIVOS

- Carbonato de litio (Plenur®): 0.6-2 g/día
- Carbamazepina (Tegretol®): 400-1600 mg/día

Heterocíclicos

Los antidepresivos heterocíclicos, como la trazodona y la mianserina, se denominan como atípicos porque se ignora su mecanismo preciso de acción. La mianserina parece que bloquea los receptores α_2 adrenérgicos, lo que indirectamente eleva la concentración de serotonina en la sinapsis. Tienen unas propiedades terapéuticas muy parecidas a los antidepresivos del grupo anterior. Algunos poseen efectos secundarios propios: la maprotilina puede producir convulsiones; la mianserina, depresión de la médula ósea, y la trazodona, priapismo. Todos ellos son más caros que los tricíclicos.

Inhibidores selectivos de la reabsorción de neurotransmisores

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Estos fármacos inhiben preferentemente la recaptación de serotonina en la sinapsis, aunque es posible que actúen también sobre otro tipo de neurotransmisores conocidos como neuroesteroideos. Tienen también un leve efecto ansiolítico, y presentan menos efectos secundarios que los anteriores, especialmente los cardíacos. Apenas causan somnolencia, pero pueden producir náuseas, cefalea, temblor y astenia. Suelen ser útiles en ancianos y enfermos cardíacos, que toleran peor los fármacos tricíclicos y sus derivados. La sobredosis no parece ser especialmente peligrosa, lo que ofrece un margen de seguridad en los enfermos depresivos. La fluoxetina ha tenido una enorme popularidad en algunos países, donde se utiliza de forma abusiva, sin indicación médica, para mejorar el estado de ánimo.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

La venlafaxina y la mirtazapina parece que presentan algunas ventajas sobre los fármacos del grupo anterior. El efecto terapéutico aparece antes (generalmente, al cabo de una semana) y producen menos efectos secundarios. A este grupo pertenecía la nefazodona, que fue retirada por producir toxicidad hepática.

Tanto los fármacos de este grupo como los del anterior pueden ser también útiles en algunos ca-

sos de ansiedad, como los trastornos obsesivo-compulsivos y la bulimia (ansia patológica por comer), especialmente en los pacientes jóvenes. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que en estos últimos podrían aumentar los impulsos suicidas, por lo que su empleo en este grupo de edad ha sido restringido o prohibido en muchos países, entre ellos España.

Inhibidores irreversibles de la MAO (IMAO)

Los fármacos de este grupo consiguen aumentar el efecto de los neurotransmisores en la sinapsis inhibiendo la MAO de forma completa e irreversible, siendo éste aparentemente su mecanismo de acción. El efecto terapéutico tarda entre 1 y 3 semanas en observarse.

Son al menos tan eficaces como los fármacos de los grupos anteriores, y probablemente más en algunas formas de depresión, como la llamada depresión atípica. También suelen ser eficaces en el tratamiento de las fobias, y en los enfermos que no han respondido a otros antidepresivos. Sin embargo, su uso está limitado por su toxicidad. Pueden producir alteraciones hepáticas, hipotensión ortostática, insomnio, sequedad de boca, estreñimiento e impotencia. Además, no pueden asociarse a los tricíclicos, al alcohol etílico ni a la mayoría de los analgésicos e hipnóticos, ya que reducen la actividad de las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de estos fármacos.

Por otra parte, la administración simultánea de adrenérgicos o la ingestión de ciertos alimentos (Cuadro 21-2) puede precipitar una crisis hipertensiva grave. Esto último se debe a que determinados alimentos contienen tiramina, una sustancia que estimula la liberación de noradrenalina en las terminales adrenérgicas. En condiciones normales, la tiramina se destruye en la pared intestinal y en el hígado por la acción de la MAO, pero si esta enzima está inhibida por un IMAO, aumenta la liberación de noradrenalina y se produce la crisis hipertensiva.

A pesar de todo, a veces es necesario emplear estos fármacos, por lo que en este caso hay que aconsejar al enfermo que mientras dure el tratamiento y hasta dos semanas después de terminarlo, no ingiera los alimentos indicados. También es aconsejable controlar la tensión arterial.

Cuadro 21-2**ALIMENTOS RICOS EN TIRAMINA,
INCOMPATIBLES CON LOS FÁRMACOS IMAO**

Quesos fermentados (Camembert, Brie, Gruyère, Cabrales, etc.)
Hígado
Embutidos
Extractos de carne
Carne de caza
Ahumados
Escabeches
Pescados secos
Sopas o cremas de sobre o lata
Yogur
Caviar y sucedáneos
Gambas
Caracoles
Habas
Chocolate
Café o té en cantidad
Pasas e higos secos
Aguacate
Plátano
Cerveza
Vinos aromáticos (Jerez, Chianti)
Vino tinto
Levaduras
Soja

Inhibidores reversible» de la MAO (RIMA)

Este grupo de fármacos, que incluye la moclobemida y la brofaromina, inhiben la MAO de forma no sólo reversible sino también selectiva. La MAO tiene dos fracciones o isoformas, la A y la B. Parece que el efecto beneficioso sobre la depresión depende fundamentalmente de la inhibición de la isoforma A, mientras que de la inhibición de la isoforma B depende la mayoría de los efectos secundarios. Los fármacos de este grupo inhiben de forma reversible únicamente la isoforma A de la MAO, respetando la B. Por tanto, producen menos manifestaciones tóxicas que los del grupo anterior, manteniendo, en principio, el mismo efecto antidepresivo. Las interacciones con otros fármacos son menos importantes, y en general no es necesario evitar los alimentos indicados en el Cuadro 21-2, que contienen tiramina, ya que ésta se sigue destruyendo por la isoforma B de la MAO, que no se inhibe. Sin embargo, en las personas hipertensas se aconseja evitar al menos los quesos fermentados.

Los RIMA se administran por vía oral después de las comidas. Aunque la experiencia terapéutica es todavía limitada, parece que pueden ser en el futuro los fármacos de elección en la mayoría de los casos de depresión. Están contraindicados en la confusión aguda y, a veces, pueden producir agitación y agresividad.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Como ya se ha indicado, en estos trastornos lo característico son los episodios de manía, que alternan típicamente con episodios de depresión, aunque se admite que puede haber trastornos bipolares en los que sólo existen episodios de manía, sin depresión.

En los episodios de manía aguda, tanto aislada como siguiendo a un episodio de depresión, se pueden utilizar los neurolépticos descritos en el Capítulo 19, generalmente los atípicos o modernos, pero se considera que el fármaco más útil en

los trastornos bipolares es el carbonato de litio. También puede serlo la carbamazepina.

En los episodios depresivos de los trastornos bipolares se utilizan los antidepresivos, generalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero con precaución, ya que pueden provocar el paso rápido a una fase maníaca.

Carbonato de litio

El carbonato de litio, cuyo mecanismo de acción se desconoce, es eficaz tanto en la fase maníaca como en la depresiva, por lo que se admite que es un estabilizador o timoléptico.

El 70 % de los enfermos con trastornos mania-codepresivos mejora con este fármaco, aunque la mejoría tarda entre 1 y 2 semanas en producirse.

En las fases de manía aguda, la dosis es de 1200-1800 mg/día, por vía oral. Se deben controlar los niveles séricos de litio, que deben mantenerse entre 0.6 y 1.2 mEq/L; los niveles superiores a 1.2 mEq/L producen efectos tóxicos y no son más efectivos. El litio se elimina por el riñón; si hay insuficiencia renal o se administran simultáneamente diuréticos, es necesario reducir la dosis. Una vez controlada la fase aguda, y si las fases maníacas son muy frecuentes, se puede instaurar un tratamiento de mantenimiento con fármacos profilácticos, en dosis de 500-1500 mg/día.

El carbonato de litio se utiliza también como tratamiento de refuerzo en los casos de depresión

unipolar resistente, es decir, aquella que no responde después de seis semanas de tratamiento con los antidepresivos descritos anteriormente, lo que sucede en un 20-25 % de los casos. En estas circunstancias se añade carbonato de litio al antidepresivo, y con ello se consigue una mejoría de la depresión en el 50 % de los casos.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y el temblor de manos. También puede producir somnolencia, pérdida de memoria y reacciones cutáneas. Con un tratamiento prolongado, puede producir acné, bocio, hipotiroidismo y diabetes insípida nefrogénica.

La intoxicación aguda por litio, generalmente secundaria a un intento autolítico, se caracteriza por letargo, temblor, ataxia, desorientación, alteraciones visuales, convulsiones y coma. El litio es muy dializable, por lo que el tratamiento de elección de la intoxicación aguda es la hemodiálisis.

Carbamazepina

La carbamazepina, además de por su efecto anticonvulsivo ya descrito, es también eficaz en el trastorno bipolar, especialmente cuando hay una alternancia rápida de las fases maníacas y depresivas. Al igual que sucede con el litio, conviene controlar los niveles plasmáticos.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

1.

Uno de los componentes más importantes de la depresión es la tendencia al suicidio, y muy especialmente en las personas mayores. Todo enfermo que esté en tratamiento con fármacos antidepresivos debe ser valorado y vigilado en este sentido. No hay que tener reparos en preguntar directamente a los enfermos deprimidos si han tenido, en algún momento, ideas suicidas

2.

Algunas depresiones pueden responder favorablemente a un tratamiento exclusivamente psicoterápico, pero con frecuencia hay que asociar algún fármaco antidepresivo.

3.

La depresión es una verdadera enfermedad, de la que el paciente no puede salir por su propia voluntad, y de la que él no es responsable. No es una buena práctica decir a un enfermo deprimido que «no tiene ningún motivo para deprimirse» o que «si no mejora de su depresión es porque no quiere».

4.

Los enfermos deprimidos son reacios a tomar medicamentos. Cuando están ingresados,

hay que asegurarse de que toman la medicación oral; no es conveniente dejar las pastillas sobre la mesilla «para que se las tome después».

5.

En los enfermos ambulatorios, son preferibles los compuestos que se pueden dar una sola vez al día, al acostarse, y hay que insistir a la familia para que controle al enfermo, le administre el medicamento y vigile la posible aparición de efectos secundarios. Nunca se le entregará directamente al enfermo los comprimidos del tratamiento.

6.

En la mayoría de los tratamientos con antidepresivos, y en especial con tricíclicos clásicos, hay que desaconsejar el uso simultáneo de bebidas alcohólicas.

7.

Hay que advertir al enfermo y a su familia de que el efecto beneficioso de la mayoría de los antidepresivos tardará un tiempo (al menos 2-3 semanas) en presentarse, y que, por tanto, deben insistir en el tratamiento aunque al principio no aprecien ninguna mejoría. Un tratamiento antidepresivo no debe dar-

se por fracasado hasta haber cumplido correctamente al menos seis semanas del mismo.

8.

El tratamiento antidepresivo debe mantenerse al menos durante seis meses, aunque el enfermo haya mejorado, ya que si se interrumpe antes de que transcurra este tiempo o bruscamente, las recaídas son más frecuentes.

9.

Un efecto secundario frecuente de los tricíclicos clásicos es La hipotensión ortostática. Hay que advertir al enfermo que procure no levantarse bruscamente de la cama, sino que deberá sentarse primero en el borde durante unos minutos y luego levantarse con cuidado. Esto no es necesario con los otros antidepresivos.

10.

Si el enfermo está tomando un IMAO, deben prohibírselle Los alimentos indicados en el Cuadro 21-2, durante el tratamiento y hasta dos semanas después de terminarlo, y se le debe aconsejar para que controle la tensión arterial. Con los nuevos RIMA, estas precauciones no son necesarias.

CAPÍTULO 22

Adicción a fármacos y otras sustancias

INTRODUCCIÓN

El empleo terapéutico de algunos psicofármacos y analgésicos puede provocar adicción. Sin embargo, este fenómeno es mucho más frecuente cuando estos fármacos se utilizan como drogas de abuso, es decir, no buscando un efecto terapéutico sino la inducción de cambios mentales y del comportamiento. Con este fin se utilizan también otras sustancias, algunas de ellas relacionadas con los fármacos, o que lo fueron en tiempos pasados.

En realidad, el concepto de droga de abuso no es estrictamente médico, sino cultural, ya que los límites del abuso están marcados por las costumbres y las diversas culturas.

Todas las civilizaciones han utilizado drogas a lo largo de la historia. Muchas de ellas son toleradas dentro de una determinada cultura siempre que el consumo no rebasa unos límites tradicionalmente establecidos. Además, cuando las drogas se consumen dentro de estos límites, no suelen producir daños excesivamente graves al consumidor. Los problemas surgen cuando se rebasan los límites, lo que sucede especialmente cuando la droga sale de su ámbito cultural tradicional.

Habituación, adicción y tolerancia

Según la teoría clásica, los conceptos de habituación y adicción son distintos y fácilmente diferen-

ciables, hasta el punto de que permitirían clasificar las drogas de abuso en dos grupos, según produjesen uno u otro fenómeno.

La habituación, o dependencia psíquica, consistiría en una tendencia a seguir utilizando un fármaco o droga, cuya interrupción voluntaria o forzosa provoca un sufrimiento psíquico, pero, en principio, ninguna enfermedad orgánica. Por el contrario, la adicción o dependencia física sería una situación en la que la interrupción del consumo del fármaco o droga, además de sufrimiento psíquico, desencadena una serie de síntomas y signos orgánicos, que reciben el nombre de síndrome de abstinencia. Es decir, el síndrome de abstinencia caracterizaría a la adicción, pero no a la habituación.

Sin embargo, si se aplican estrictamente estos criterios a las drogas de abuso, no es fácil clasificar cuáles producen uno u otro fenómeno, ya que algunas pueden causar habituación o adicción, en el sentido clásico, dependiendo de factores asociados, como la dosis, el intervalo entre éstas, el tiempo de utilización y otros. Además, la interrupción de algunas drogas que normalmente sólo producen habituación puede provocar una psicosis, y representar por tanto un auténtico síndrome de abstinencia, que sería la característica determinante de la adicción.

Actualmente se tiende a definir la adicción a

una determinada sustancia como un patrón de comportamiento que incluye tres características básicas: uso compulsivo de la sustancia, preocupación por asegurarse un suministro continuo de la misma y tendencia a volver a utilizarla si, por algún motivo, se interrumpe su consumo.

Según esta definición, no hay diferencias apreciables entre la habituación y la adicción clásicas, ya que en ambas suelen coincidir los tres aspectos señalados. En este sentido, todas las drogas de abuso producen adicción, aunque sólo algunas provocan dependencia física, es decir, síndrome de abstinencia, cuando se interrumpe su consumo (Fig. 22-1).

En ocasiones, las drogas de abuso se clasifican en «blandas» y «duras», según produzcan o no dependencia física y, por tanto, síndrome de abstinencia si se suspende su consumo. Esta clasificación es excesivamente simplista, ya que puede sugerir que sólo las drogas «duras» son peligrosas, mientras que las «blandas» son inocuas o poco peligrosas. Debido a que ambas pueden producir adicción en el sentido moderno, y a otros factores, todas las drogas deben ser consideradas como peligrosas en algún aspecto.

Se entiende por tolerancia la capacidad del organismo para adaptarse a los efectos de un fárma-

co o droga, de manera que la misma dosis produce cada vez un efecto menor. Dicho de otro modo, es preciso ir aumentando progresivamente la dosis para mantener los mismos efectos. Con el consumo creciente, se llegan a soportar dosis que hubieran producido trastornos graves o la muerte antes de que se hubiera desarrollado la tolerancia.

Se puede llegar a la adicción a determinados fármacos por vía terapéutica, cuando se han prescrito para tratar determinadas situaciones patológicas, pero esto hoy en día es poco frecuente. En la actualidad, la mayoría de los casos de adicción a fármacos y drogas se debe al empleo no terapéutico o lúdico de estas sustancias, buscando fundamentalmente sensaciones placenteras o cambios en la percepción de la realidad y en el comportamiento. Con frecuencia se consumen varias drogas juntas, lo que hace difícil diferenciar las consecuencias de cada una de ellas.

Dejando aparte los importantes aspectos sociales, culturales y judiciales, es evidente que el consumo de drogas de abuso plantea muchos problemas sanitarios. Tanto el empleo regular de drogas como, sobre todo, las sobredosis y los síndromes de abstinencia originan multitud de situaciones patológicas que requieren atención sanitaria.

Existen varias clasificaciones de las drogas. La que se muestra en el Cuadro 22-1 hace referencia a los efectos que producen, aunque algunas pueden tener efectos distintos según las circunstancias.

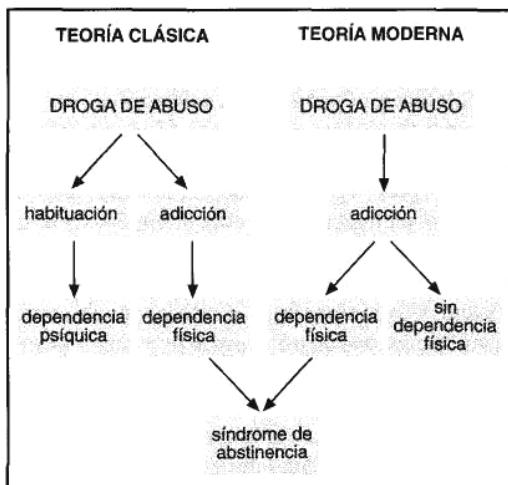


Fig. 22-1. Teoría clásica y moderna de la adicción a drogas de abuso.

DROGAS DE ABUSO

Narcóticos

Todos ellos, tanto los naturales (morphina, codeína) como los sintéticos (heroína, metadona, fentanilo, buprenorfina) producen característicamente tolerancia, adicción y dependencia física, a veces muy rápidamente. El más utilizado hoy en día es la heroína (diacetilmorfina), de efectos muy parecidos a la morfina pero preferida a ella por ser euforizante.

Se suele inyectar por vía intravenosa, disuelta en diversos líquidos (p. ej., zumo de limón) y en condiciones habitualmente no estériles. En oca-

Cuadro 22-1**CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS SEGÚN SUS EFECTOS****Narcóticos**

- Morfina
- Codeína
- Heroína
- Derivados de la morfina: metadona, petidina, etc.

Dislépticos

- Cannabis
- Cocaína
- Barbitúricos
- Anfetaminas
- Ansiolíticos

Alucinógenos

- Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)
- Mescalina
- Psilocibina y psilocina
- Atropina
- Derivados de la triptamina (DMT, DET, DPT)
- Derivados de la anfetamina (DOM, MDA, MDMA)

Otras

- Alcohol etílico
- Nicotina (tabaco)
- Inhalantes y anestésicos

siones se aspira por la nariz (esnifa), después de calentarla, o se fuma mezclada con tabaco. Produce una sensación de bienestar físico y psíquico, euforia y relajación. Cuando se inyecta por vía intravenosa, produce una sensación de revulsión referida fundamentalmente al abdomen.

Las dosis de heroína son característicamente crecientes por la aparición de tolerancia. El hecho de que la adicción se produzca muy pronto impide su interrupción.

En las dosis correspondientes al grado de tolerancia que existe en cada momento, la heroína no suele producir por sí misma trastornos importantes, aunque en algún caso produce nefropatía. Es característica la miosis.

Los efectos perjudiciales de los narcóticos, desde el punto de vista sanitario, derivan habitualmente de tres circunstancias: la sobredosis, el síndrome de abstinencia y las consecuencias de inyectarse por vía intravenosa sustancias extrañas y en condiciones no estériles.

Sobredosis de narcóticos

La sobredosis de narcóticos suele deberse a dos causas.

En primer lugar, la heroína «de la calle» está siempre «cortada», es decir, mezclada con otros psicofármacos (barbitúricos, anfetaminas, meprobamato, alucinógenos, cafeína), fármacos (quinina) o sustancias inertes (polvo de talco, polvo de ladrillo, polvo de tiza, bicarbonato). Las «papelinas» no suelen contener más de un 20-25 % de heroína pura, pero en las circunstancias normales de consumo es imposible conocer su contenido exacto. Una heroína poco «cortada» puede contener una cantidad de principio activo muy superior a la habitual, y en estas circunstancias la inyección de ese preparado causará una sobredosis.

En segundo lugar, la tolerancia se pierde si se interrumpe el consumo durante algún tiempo. Si posteriormente se reanuda la administración con la misma dosis que antes, ésta será excesiva para las nuevas circunstancias.

La sobredosis se manifiesta por miosis extrema, obnubilación o coma y depresión respiratoria, que puede ser tan intensa como para producir apnea súbita y muerte por hipoxia en muy poco tiempo.

Con frecuencia se atribuyen los casos de muerte muy rápida después de una inyección de heroína (a veces tan rápida que no da tiempo ni a quitar la jeringuilla de la vena) a una «adulteración» de ésta con sustancias tóxicas. Sin embargo, y aunque es cierto que algunas de las sustancias con las que se «corta» la heroína pueden producir con rapidez apnea y muerte (p. ej., barbitúricos), la mayoría de estas muertes se deben realmente a la propia heroína, es decir, no a una «heroína adulterada», sino a una «heroína demasiado pura».

En ocasiones, la heroína produce un edema pulmonar muy rápido, lo que acentúa la hipoxia. Esta situación se atribuye a un incremento de la permeabilidad capilar pulmonar provocado por la heroína.

Síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia aparece cuando ya existe adicción y deja de administrarse el narcótico. La adicción se puede desarrollar en períodos muy cortos de tiempo, a veces después de sólo 2 ó 3 dosis. El síndrome de abstinencia, conocido en nuestro medio como «mono», entre otros nombres, aparece muy rápidamente tras la última dosis una vez que ya existe adicción.

A las 8-16 horas de la última dosis aparecen bostezos, lagrimeo, rinorrea y sudación. A las 20- 24 horas, midriasis, agitación y temblor. A las 48-72 horas son característicos el insomnio, la anorexia, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal y lumbar, así como la taquicardia y la piel fría y moteada con horripilación, de donde procede el nombre de *cold turkey* (pavo frío) o *gooseflesh* (carne de oca) que recibe en los países anglosajones el síndrome de abstinencia de narcóticos. En esta fase, la agitación es extrema. Si los vómitos y la diarrea continúan, puede aparecer un shock hipovolémico, que si no se trata puede ser mortal. Si esto no ocurre, los síntomas y signos mejoran al cabo de 7-12 días, aunque sigue habiendo debilidad, depresión e insomnio durante muchos días más.

En cualquier fase del síndrome, una nueva dosis de narcótico hace desaparecer rápidamente todos los síntomas, lo que, al ser algo conocido por el drogadicto, le empuja a conseguir una dosis por cualquier medio.

Inyección intravenosa de sustancias extrañas

La inyección intravenosa de sustancias extrañas con las que se «corta» la heroína puede originar multitud de problemas. Así, otros psicofármacos, como los barbitúricos o las anfetaminas, pueden producir sus manifestaciones típicas, que se explican más adelante. Los polvos de talco o de ladrillo se depositan en el pulmón y producen fibrosis pulmonar intersticial. La quinina puede producir retinitis y ceguera.

La inyección en condiciones no asépticas, ya sea de la aguja, la jeringuilla o la propia sustancia que se inyecta, puede causar tromboflebitis y abscesos venosos, neumonía, absceso pulmonar, endocarditis derecha (habitualmente por *Staphylococcus*), septicemia, hepatitis B, infecciones por citomegalovirus (especialmente retinitis) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La heroína, y especialmente la llamada heroína marrón, está contaminada en un alto porcentaje de casos por *Candida albicans* y otros hongos, y produce con frecuencia infecciones micóticas.

Tratamiento de la sobredosis de narcóticos

A parte del tratamiento de apoyo a la respiración y la circulación cuando es preciso, el tratamiento de la sobredosis de narcóticos consiste en la inyección intravenosa de naloxona, un antídoto específico de los narcóticos, que se debe utilizar ante la simple sospecha de sobredosis. La dosis es de 0.8-1.2 mg (cada ampolla contiene 0.4 mg), que se puede repetir cada 2-3 minutos si es necesario. En los adictos conocidos, no conviene administrar una dosis alta, porque puede desencadenar un síndrome de abstinencia súbito.

Tratamiento de la adicción a narcóticos

Es difícil y consigue escasos resultados. Cuando es posible, se lleva a cabo en centros especializados, donde se pueda realizar una terapéutica global que incluya el apoyo psicosocial. Desde el pun-

to de vista farmacológico, se suele recurrir a la sustitución de la heroína por metadona oral o bu-prenorfina, bajando progresivamente la dosis durante varias semanas. En algunos casos puede ser útil la naltrexona, un análogo de la naloxona, pero de efectos más prolongados, que se utiliza como refuerzo de otras medidas en los programas de tratamiento. Una dosis oral de 50 mg/día neutraliza unos 15 mg de heroína en el caso de que ésta sea inyectada. Para empezar el tratamiento con naltrexona es preciso que el enfermo no se haya administrado ningún opiáceo durante los 10-12 días precedentes.

En la fase aguda del síndrome de abstinencia se administran benzodiacepinas y clonidina, por su efecto depresor del SNC, pero esta última puede producir hipotensión.

Dislépticos

El término dislepsia significa actividad mental distinta de la normal. Las drogas incluidas en este grupo pueden producir efectos diversos según las dosis y el grado de adicción a ellas, por lo que en ocasiones se clasifican en alucinógenos, estimulantes u otros grupos.

Cannabis

El principio activo del cannabis es el delta-9-tetrahidro- cannabinol (THC), contenido en la planta del cáñamo (*Cannabis sativa*), especialmente en su variedad índica, que es la que se emplea habitualmente. El THC existe en toda la planta, pero es más abundante en las eflorescencias resinosas de la planta femenina, que prensadas constituyen el hachís o «chocolate».

La forma habitual de consumo es la inhalación, fumando las hojas de la planta (yerba o marihuana), o mezclando el hachís con tabaco («porro»). De esta manera, alrededor del 80 % del THC se destruye por pirólisis. El aceite de hachís, obtenido por destilación de la planta, contiene una concentración de THC muy alta. Se ingiere mezclado con bebidas o alimentos, o se fuma impregnando tabaco.

Los efectos del THC dependen de la cantidad absorbida, y ésta varía enormemente según el método de consumo. En pequeñas cantidades, el THC produce un estado de calma, euforia moderada,

relajación y locuacidad o hilaridad, sobre todo cuando se consume en grupo. Estos efectos son pasajeros. En mayor cantidad produce alteraciones de la percepción de la realidad y otros efectos psíquicos; y en dosis altas, ataques de pánico, alucinaciones y psicosis aguda, a veces persistentes.

En ocasiones, las dosis altas parecen provocar reacciones psicóticas agudas en personas predispuestas, con antecedentes personales o familiares de psicosis.

El consumo prolongado puede producir en los adolescentes el llamado síndrome amotivacional, caracterizado por apatía y falta de interés (pasan de todo, nada les preocupa o interesa), lo que puede dañar seriamente el desarrollo de la personalidad.

Por otra parte, el consumo continuo de *cannabis* puede provocar irritación en las vías respiratorias superiores, conjuntivitis, disminución de la tolerancia al esfuerzo cuando hay enfermedad coronaria y, probablemente, alteraciones permanentes de la neuroglia cerebral.

El THC produce adicción y tolerancia moderada, pero no suele causar dependencia física. Sin embargo, si se interrumpe después de consumir dosis altas durante cierto tiempo, puede desencadenarse un auténtico síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, nerviosismo, insomnio, anorexia y temblor durante 4 ó 5 días.

Cocaína

Se obtiene de la planta *Erythroxylum coca*, que crece en Bolivia y Perú. Masticar las hojas de la coca, como se hace en la cultura incaica, produce euforia y un aumento de la capacidad para realizar esfuerzos físicos.

La cocaína se ha utilizado en medicina como anestésico local, y todavía hoy la mayoría de los anestésicos locales son derivados de ella.

Como droga, la cocaína se consume habitualmente *esnifando* el clorhidrato de cocaína en polvo, lo que a largo plazo produce perforación del tabique nasal. También se fuma y, en ocasiones, se inyecta por vía intravenosa.

En dosis pequeñas, la cocaína sólo produce un estado pasajero de euforia y bienestar y un incremento del vigor físico, por su efecto estimulante

sobre el SNC. Sin embargo, en dosis altas, o cuando se inyecta por vía intravenosa, puede causar agitación, mareo, dolor abdominal, vómitos, temblor, hipertensión, arritmias y convulsiones. Con dosis altas, esta fase va seguida rápidamente de depresión generalizada del SNC, lo que produce obnubilación y depresión respiratoria, pudiendo causar la muerte por apnea. Los efectos negativos de la cocaína se acentúan si se consume junto con alcohol etílico, ya que se produce un metabolito (el cocaetíleno) especialmente tóxico.

La cocaína produce adicción y, con frecuencia, dependencia física, ya que la interrupción del consumo puede desencadenar una auténtica psicosis depresiva, con fases de excitación y deseo imperioso de consumirla de nuevo.

El tiempo que se requiere para que se produzca la adicción es variable, pero depende mucho de la forma de consumo. Con el método clásico de esnifar el clorhidrato de cocaína, la adicción suele presentarse al cabo de 2 ó 3 años. Sin embargo, cuando la cocaína se fuma (para lo que se utiliza la cocaína base, o *free base*, por ser termoresistente), los efectos son mucho más rápidos e intensos, y la aparición de la adicción y la dependencia física puede ser muy rápida, en ocasiones en cuestión de días. Además, este método de consumo puede desencadenar un edema pulmonar agudo.

El consumo prolongado de cocaína, incluso sin episodios de sobredosis, suele causar un deterioro progresivo del estado general, y pueden producirse alteraciones vasculares importantes, como infarto agudo de miocardio y accidentes vasculares cerebrales (trombosis y hemorragia cerebral), probablemente porque la cocaína origina una intensa vasoconstricción. También puede producir arritmias graves, como fibrilación auricular o ventricular, que pueden ser causa de muerte súbita, así como convulsiones y rabdomiólisis (lisión del tejido muscular estriado).

Barbitúricos

Cuando los barbitúricos se emplean en dosis bajas, habitualmente como hipnóticos, no tienen apenas efectos secundarios, pero su consumo prolongado como sedante produce rápidamente tolerancia, adicción y dependencia física. Los bar-

bitúricos se emplean con frecuencia para «cortar» la heroína de la calle, y no es infrecuente la sobre-dosis de barbitúricos cuando se inyecta la supuesta heroína pura, con aparición de diplopía, vértigo, somnolencia profunda y depresión respiratoria, que cuando es muy intensa puede producir la muerte en poco tiempo. Cuando se interrumpe su consumo una vez alcanzada la adicción, se presenta el síndrome de abstinencia, que se caracteriza por debilidad, inquietud, temblor, insomnio, vómitos, hipertermia, hipotensión, convulsiones y colapso vascular.

Otros sedantes no barbitúricos, como la glutetimida, la metacualona y los bromuros, pueden también, en ocasiones, producir adicción cuando se consumen en cantidades importantes.

Ansiolíticos

Las benzodiacepinas pueden llegar a producir adicción y dependencia física cuando se emplean de forma terapéutica, aunque el síndrome de abstinencia en estas circunstancias no suele ser muy importante. Sin embargo, la adicción es considerable y rápida cuando se consumen como droga de abuso en grandes cantidades, algo que no es infrecuente, ya que producen tolerancia. En estos casos, al cabo de 2-10 días de interrumpir el consumo se precipita un síndrome de abstinencia, caracterizado por agitación, confusión, convulsiones, coma y, en ocasiones, la muerte.

Anfetaminas

Se consumen por su efecto euforizante y excitante. Producen insomnio y anorexia, por lo que no es infrecuente que se llegue a la adicción a través del consumo inicial con estos fines. En dosis bajas producen poca o ninguna adicción, pero en dosis altas causan una adicción considerable y dependencia física.

El consumo regular de dosis altas de anfetaminas provoca midriasis, pérdida de memoria y de interés por las cosas, comportamiento irracional, actos repetitivos, taquicardia e hipertensión. También puede aparecer una psicosis aguda, con gran agitación, alucinaciones y comportamiento agresivo, que suele ser resistente al tratamiento con fenotiazinas. Por otra parte, el consumo prolongado de anfetaminas en dosis crecientes, para evitar

el síndrome de abstinencia, conduce casi siempre a una situación conocida como *crash* o *nodding*, en la que el individuo se muestra ausente, desconectado de la realidad e incapaz de atender incluso a sus necesidades básicas, lo que con frecuencia le lleva a un deterioro progresivo y a la muerte.

Por lo general, para su administración se emplea la vía oral. Rápidamente se produce tolerancia, lo que puede motivar la inyección intravenosa de cantidades de hasta 10 g al día. Las anfetaminas se emplean también para «cortar» la heroína.

El síndrome de abstinencia es especialmente grave, porque se desarrolla rápidamente depresión respiratoria y puede producirse la muerte por apnea.

Alucinógenos

Son sustancias, en su mayoría de origen vegetal, capaces de provocar un estado psicótico agudo, caracterizado fundamentalmente por alucinaciones más o menos complejas y elaboradas.

Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

Es el alucinógeno más empleado en nuestro medio. Se extrae del cornezuelo de centeno (*Claviceps purpurea*) y de algunas plantas.

Una dosis de 0.2 mg por vía oral es suficiente al principio para provocar un episodio (*trip* o *viaje*) alucinatorio o psicodélico de 30-60 minutos de duración (en ocasiones, varias horas), caracterizado por vivencias fantásticas, distorsión profunda de la realidad, visiones coloreadas más o menos integradas, en general placenteras pero en ocasiones tremadamente angustiosas, y muy variables de unas personas a otras. Durante el episodio alucinatorio, no es infrecuente que la distorsión de la realidad sea tan intensa que empuje al individuo a acciones autoagresivas, como saltar por una ventana creyendo que puede volar.

La tolerancia se produce rápidamente, (por lo que a veces se recurre a la vía intravenosa), pero no verdadera adicción. Sin embargo, después de 25-30 viajes puede producirse una psicosis permanente incluso sin volver a ingerir la droga. Una dosis alta en una persona que no haya presentado tolerancia suele producir psicosis aguda, con delirio intenso, midriasis y convulsiones. Este cuadro puede mejorar con la administración de fenotiazinas.

Se cree que el consumo continuo de LSD pue- de causar aberraciones cromosómicas, con el con- siguiente peligro de transmitir alteraciones gené- ticas a la descendencia.

Mescalina

Está contenida en el cactus mejicano peyote (*Lophophora williamsii*), que utilizaban los aztecas en ceremonias rituales, en las que ingerían direc- tamente trozos del cactus. Todavía hoy lo emplean algunas tribus mejicanas. Produce alucinaciones parecidas a las que provoca el LSD.

Psilocibina y psilocina

Están contenidas en los honguillos mejicanos *Psi- locibes mexicana* y *Stropharia cubensis*, emplea- dos también en ceremonias rituales aztecas de ca- rácter religioso. Son parecidas a las anteriores.

Atropina

La ingestión de las semillas de los frutos de *Atro- pa belladonna* y *Datura stramonium*, que contie- nen atropina, provoca un estado alucinatorio, con desorientación, confusión y coma, especialmente en niños. Son típicas la midriasis, la piel seca y caliente y la fiebre. Como la atropina pura es ba- rata, se emplea habitualmente para «cortar» el LSD de la calle.

Alucinógenos sintéticos

Son derivados de la triptamina (DMT o dimetil- triptamina, DET o dietil-triptamina y DPT o dipropil-triptamina) y de la anfetamina (DOM o dimetoxi-metil-anfetamina, MDA o metileno-dioxi- anfetamina y MDMA o metileno-dioxi-metan- fetamina), que producen estados alucinatorios pa- recidos a los que provoca el LSD, pero de menor duración. Sin embargo, el estado alucinatorio in- dicado por la MDA, conocida como la droga del amor, puede durar hasta 72 horas. La MDMA, o éxtasis, tiene un efecto más corto y es menos alu- cinógena que las anteriores. Suele utilizarse para resistir ejercicios físicos, como bailar, lo que pue- de producir hipertermia y síncopes. El llamado éxtasis líquido contiene ácido gammahidroxibu- tírico (GHBA), y tiene un efecto parecido a los anteriores.

Todos estos preparados pueden desencadenar

psicosis permanentes, por lo que han sido declarados drogas peligrosas por la ONU.

Otras drogas de abuso

Alcohol etílico (etanol)

El alcohol etílico es una sustancia de uso tradicional en la mayoría de las culturas, en las que alcanza habitualmente un carácter social. Se impone poca o ninguna limitación a su fabricación y venta, y se anuncia profusamente en los medios de comunicación.

Sin embargo, el alcohol etílico reúne todas las características de una droga, ya que puede ingirirse con la finalidad de provocar cambios en la personalidad y el comportamiento, y produce con regularidad tolerancia, adicción y dependencia física. El alcoholismo es, con mucho, la drogadicción más frecuente en todo el mundo.

El alcohol etílico tiene algunas características que lo diferencian de las otras drogas. En primer lugar, es la única droga con valor energético aprovechable por el organismo, ya que se metaboliza por la deshidrogenasa alcohólica hepática y produce 7 kcal/g. En segundo lugar, y consumido en cantidades moderadas (menos de 30 g/día de alcohol etílico en un adulto, y en dosis repartidas), no sólo no tiene ningún efecto perjudicial demostrable sobre el organismo, sino que las estadísticas demuestran un descenso de la mortalidad, especialmente de causa cardiovascular. El descenso de la mortalidad de origen cardiovascular parece deberse a que el alcohol etílico, en las cantidades de consumo indicadas, eleva el nivel plasmático de la fracción HDL de los lípidos, lo que parece retrasar o mejorar el proceso arteriosclerótico.

Sin embargo, el consumo de cantidades mayores de alcohol etílico, además de producir determinadas enfermedades orgánicas (gastritis crónica, pancreatitis, miocardiopatía, cirrosis hepática, encefalopatía), causa con rapidez tolerancia y adicción. Por esta razón, la OMS no recomienda su consumo, ya que la experiencia demuestra que, al igual que sucede con las demás drogas, es difícil mantenerse en los límites de consumo indicados; cuando estos límites se superponen, los efectos negativos superan claramente a los posi-

tivos, y el resultado global es un deterioro de la salud.

No hay que olvidar que el alcohol etílico es siempre un depresor del sistema nervioso central. El estado inicial de euforia y desinhibición que provoca no se debe, como se cree habitualmente, a un efecto estimulante, sino a la inhibición de los mecanismos corticales de autocensura, lo que hace aflorar a la realidad facetas ocultas o reprimidas de la personalidad. Una dosis elevada acentúa el efecto depresor cortical, y se extiende a otras zonas del sistema nervioso central, produciendo somnolencia, confusión, coma, depresión respiratoria e hipotensión, e incluso la muerte si la dosis ha sido excesiva. Los efectos agudos del alcohol etílico son, en general, más acusados en las mujeres.

Cuando se ha alcanzado la adicción y la dependencia física, a las pocas horas de interrumpir el consumo aparece el síndrome de abstinencia, caracterizado por temblor, cansancio, ansiedad, sudación y dolor abdominal. A las 24-48 horas puede producirse convulsiones, que no responden a la fenitoína, aunque sí a las benzodiacepinas, que son el tratamiento de elección, y a la carbamazepina. Como en todos los demás síndromes de abstinencia, estos síntomas desaparecen rápidamente con una nueva ingestión de etanol. En ocasiones aparece un cuadro psicótico agudo, conocido como *delirium tremens*, caracterizado por temblor, inquietud extrema, desorientación y alucinaciones visuales. Son típicas las visiones de bichos que corren por la piel del enfermo o las paredes de la habitación. El cuadro es grave, con una mortalidad elevada.

El delirio alcohólico agudo se puede tratar con haloperidol o tiaprida, pero no con fenotiazinas, que pueden causar una hipotensión peligrosa.

En el tratamiento del alcoholismo crónico, además del apoyo general y la administración de sedantes (benzodiacepinas o clometiazol) y vitamina B, se puede utilizar disulfiram. Si una vez administrado este fármaco el individuo toma alcohol, se desencadena una reacción desagradable, con mareo, calor y náuseas, lo que sirve de revulsivo para nuevas tomas de alcohol. Este método no suele ser muy eficaz, porque el alcohólico se suele negar a tomar el disulfiram, y por otra parte, a veces la reacción disulfiram-alcohol llega a

ser peligrosa. Si se consigue eliminar la adicción, el acamprosato puede ser útil para mantener el estado de abstinencia. Este fármaco tiene un mecanismo de acción parecido al de las benzodiacepinas, pero no produce somnolencia. Se administra por vía oral, en tres dosis diarias, antes de las comidas.

Nicotina

La nicotina es uno de los cientos de productos químicos que contiene el tabaco. A ella se atribuye habitualmente la mayor parte de los efectos perjudiciales de éste, pero es probable que algunos se deban a otros componentes, como los alquitranes.

El consumo de tabaco, que en otros tiempos se consideraba el ejemplo típico de habituación, se considera hoy adictivo. Aparte de los fenómenos agudos que produce en personas no habituadas (náuseas, vómitos, mareos, taquicardia, hipertensión), el consumo habitual de tabaco causa adicción y síndrome de abstinencia, además de un sinfín de enfermedades orgánicas, entre las que destacan las enfermedades vasculares (infarto agudo de miocardio, accidentes vasculares cerebrales, vasculopatías periféricas), cáncer de labio, laringe y pulmón, bronquitis crónica y enfisema pulmonar. En las mujeres produce, además, una disminución de la fertilidad, bajo peso fetal y aumento de la mortalidad perinatal, así como mayor riesgo de trombosis venosa y arterial si se asocia con anticonceptivos hormonales.

Por todo ello, el consumo de tabaco se considera en la actualidad la primera causa evitable de morbilidad y mortalidad.

Desgraciadamente, el tabaco es también una droga social universal, que genera sustanciosos beneficios a las industrias tabaqueras y a los propios gobiernos, ya que soporta una gran carga fiscal, por lo que la lucha global contra el uso del tabaco es sumamente difícil.

El tratamiento individual de la adicción al tabaco es complejo, ya que exige una gran colaboración y motivación por parte del consumidor, que no siempre existe. Actualmente se emplean preparados de nicotina, en chicles o parches transdérmicos, para reducir progresivamente y de forma controlada los signos de abstinencia. Son frecuentes las recaídas. La educación social sería impres-

cindible, sobre todo en los jóvenes, para convencerles de que no deben empezar a fumar.

Inhalantes

Los inhalantes son sustancias gaseosas o volátiles, en su mayoría del grupo de los hidrocarburos aromáticos o alifáticos, que cuando se inhalan durante un tiempo prolongado producen un estado de excitación e hilaridad. Algunas de estas sustancias son el benceno, eltolueno, el xileno, el tetracloruro de carbono (que tiene una importante toxicidad hepática), la acetona, el acetato de amilo, el tricloroetano, el alcohol isopropílico y otros. Estas sustancias forman parte de artículos de uso habitual, como rotuladores, pegamentos, líquido para correcciones mecanográficas, líquido de frenos, pinturas, disolventes, quitamanchas, desodorizantes y pulimentos de muebles. La forma habitual de administración consiste en introducir varios de estos productos en una bolsa de plástico y respirar de su interior.

Todos estos productos son en realidad depresores del sistema nervioso central, e igual que el alcohol etílico pueden producir depresión grave de dicho sistema.

Después de inhalar estos productos es frecuente sentir un deseo irresistible de correr, y en algún caso se produce la muerte en plena carrera. Esta muerte súbita del corredor se cree que se debe a la aparición de arritmias.

La importancia social de los inhalantes se debe a que suele ser la primera droga consumida, a veces a edades muy tempranas.

Anestésicos

Algunos anestésicos, actuales o abandonados, se utilizan como drogas. Uno de los primeros anestésicos, el óxido nitroso, se denominó gas hilarante, porque su inhalación en pequeñas cantidades produce risa, a causa de su efecto depresor cortical.

Otros anestésicos, como el ciclopropano, el éter, el tricloroetileno y el halotano, se emplean en ocasiones por vía inhalatoria para provocar un estado de euforia. El paso a la fase anestésica es rápido e imprevisible. La inhalación de nitrito de amilo produce el llamado *viaje de un minuto*.

La fenciclidina, un derivado de la ketamina, se

utilizó como anestésico hace algunos años, pero se abandonó al comprobar que con frecuencia producía alucinaciones y delirio.

El uso de la fenciclidina como droga (*ángel dust* o polvo de ángel) se ha extendido de forma importante en los últimos años, sobre todo entre los jóvenes, por ser barata. Es una de las drogas más devastadoras, pues aunque en dosis bajas sólo produce un estado de euforia similar al producido por el alcohol etílico, en dosis medias-altas pue-

de desencadenar una psicosis aguda violentísima, con un gran componente de angustia, agitación y agresividad, que puede persistir durante semanas, y que es muy resistente al tratamiento. A veces causa alteraciones mentales irreversibles.

Se consume habitualmente por inhalación, fumada con tabaco o yerba, y produce rápidamente tolerancia. En ocasiones se administra por vía intravenosa, lo que provoca con facilidad la aparición de una psicosis aguda.

SECCIÓN V

Farmacología del sistema cardiovascular

- 23 Inotrópicos**
- 24 Antiarrítmicos**
- 25 Antianginosos**
- 26 Antihipertensores. Vasodilatadores periféricos.
Hipolipemiantes**
- 27 Farmacología de la insuficiencia cardíaca y el shock**

CAPÍTULO 23

Inotrópicos

INTRODUCCIÓN

Los inotrópicos son fármacos que aumentan la contractilidad miocárdica. Se incluyen en este grupo los glucósidos cardiotónicos, el cloruro calcico, el glucagón, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los simpaticomiméticos betaestimulantes o adrenérgicos, y el levosimendán (véase el Cap. 9).

DIGOXINA

Pertenece al grupo de los glucósidos cardiotónicos. Este fármaco es prácticamente el único comercializado, y el único que debe emplearse. Procede de la planta *Digitalis*; por este motivo, también se utiliza el término *digital* para denominarlo, y a la administración del mismo, digitalización.

La digoxina tiene un margen de seguridad o índice terapéutico bajo, de forma que la toxicidad aparece con dosis muy próximas a las precisas para obtener el efecto terapéutico. Ello obliga a que médicos y enfermeras conozcan con detalle sus propiedades farmacocinéticas, reduciéndose así el riesgo de toxicidad por sobredosificación involuntaria.

La digoxina es el único inotrópico que no produce taquicardia, lo que supone una apreciable ventaja porque no disminuye el tiempo de llenado diastólico. Es un fármaco que presenta frecuentes efectos adversos, pero es todavía el úni-

co eficaz para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por vía oral; mejora la evolución de la enfermedad y no incrementa la mortalidad, como sucede con casi todos los demás que se mencionan más adelante.

Produce efectos sobre la contractilidad miocárdica y sobre las propiedades eléctricas del corazón (automatismo, excitabilidad y conductividad) (Cap. 24).

Efectos sobre la contractilidad

La digoxina produce un aumento de la contractilidad cardíaca. Inhibe la bomba Na/K ATPasa, por lo que produce un incremento de sodio y calcio. El efecto final es un aumento del calcio en el retículo endoplásmico y la consiguiente liberación del mismo hacia el citoplasma en cada contracción. La presencia de una mayor cantidad de calcio favorece el acoplamiento de la actina y la miosina, con lo que se produce una contracción más potente de la fibra muscular que ocasiona un aumento del volumen de eyección sistólica.

Efectos sobre las propiedades eléctricas

De las modificaciones eléctricas pueden deducirse su actividad terapéutica antiarrítmica y las arritmias más frecuentes que puede ocasionar la intoxicación digitalítica.

Las variaciones eléctricas que produce la digoxina pueden resumirse así:

Sobre el automatismo

Disminuye el automatismo en dosis tanto terapéuticas como tóxicas, excepto en el nódulo auriculoventricular (AV), donde el automatismo aumenta con dosis elevadas. La disminución de la frecuencia del nódulo sinusal (SA) se debe sobre todo a la estimulación vagal, y muy poco a una acción directa sobre éste.

Sobre la excitabilidad

La disminuye en dosis terapéuticas, y la aumenta en dosis tóxicas.

Sobre la conducción

Produce una disminución de la velocidad de propagación del estímulo o ralentización de la conducción, y un aumento del período refractario, tanto mayor cuanto más elevadas sean las dosis.

Efectos en la insuficiencia cardíaca

Al mejorar la contractilidad y aumentar el volumen sistólico, los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca se reducen o desaparecen. Se produce una disminución de la congestión pulmonar y sistémica; se normaliza la presión capilar pulmonar (PCP), con desaparición del edema pulmonar y de la disnea, y se normaliza también la presión venosa central (PVC), con reducción de la hepatomegalia y de los edemas.

Disminuye la hiperestimulación simpática, incrementada por acción refleja y, por tanto, se reducen las resistencias periféricas y aumenta el flujo renal, y con ello la diuresis, lo que contribuye a la desaparición de los edemas.

También disminuye la frecuencia cardíaca por tres mecanismos: reducción de la hiperestimulación simpática, efecto directo del fármaco sobre el automatismo e hiperestimulación vagal del mismo.

Efectos en las arritmias

Es eficaz para controlar la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. La digoxina disminuye la conducción en el nódulo AV y reduce el número de estímulos que lo atraviesan, descen-

diendo como consecuencia la frecuencia ventricular.

También se emplea en el *flutter* (aleteo) auricular, cuando éste no produce compromiso hemodinámico y no es preciso el tratamiento urgente. En estos casos, la respuesta ventricular también disminuye (p. ej., pasa de una conducción AV 1:1 a 3:1), o se transforma en fibrilación auricular (porque la digoxina incrementa la conductividad auricular).

Cuando con este fármaco no se consigue disminuir la frecuencia de la fibrilación o el *flutter*, se añaden betabloqueantes (Cap. 10), verapamilo o diltiazem (antagonista del calcio, Cap. 24), para disminuir más la velocidad de conducción en el nódulo AV y aumentar así el grado de bloqueo.

También se utiliza en la taquicardia auricular paroxística, aunque en la actualidad se emplea con más frecuencia el verapamilo intravenoso, por ser de acción más rápida que la digoxina.

Indicaciones

La digoxina es el único fármaco inotrópico para el tratamiento prolongado de la insuficiencia cardíaca crónica.

Sin embargo, en el último decenio se ha apreciado un paulatino descenso de la frecuencia de uso de la digoxina, sustituida por vasodilatadores (inhibidores de la ECA). Pero después de demostrada su utilidad por sólidos ensayos clínicos, sigue recomendándose en la insuficiencia cardíaca moderada con fracciones de eyección del 40-30 % (grados II y III de la New York Heart Association). Se ha demostrado que mejora la tolerancia al esfuerzo y que disminuye la morbilidad.

La digoxina es más eficaz cuando la insuficiencia cardíaca se debe principalmente a una disfunción sistólica (véase el Cap. 27).

También se utiliza en la insuficiencia ventricular izquierda aguda (edema agudo de pulmón), aunque suelen preferirse fármacos intravenosos más potentes, como la dopamina o la dobutamina.

El efecto beneficioso de la digoxina en la insuficiencia cardíaca se ha demostrado tanto en pacientes en ritmo sinusal como en pacientes en fibrilación auricular; sin embargo, la indicación más adecuada es la asociación de insuficiencia car-

díaca y fibrilación auricular, por su acción contráctil y antiarrítmica. El doble efecto de reducción de la respuesta ventricular de la fibrilación auricular, con aumento del tiempo de llenado diastólico y el aumento de la contractilidad, mejora sensiblemente la insuficiencia cardíaca descompensada.

Puede emplearse como antiarrítmico en la fibrilación auricular sin insuficiencia cardíaca. Sin embargo, si la fibrilación es paroxística, se tiende a emplear flecainida o amiodarona, porque suelen controlar mejor la frecuencia ventricular y pueden recuperar el ritmo sinusal.

Si la fibrilación auricular es crónica, se emplea digoxina, pero con frecuencia asociada a dosis bajas de betabloqueantes o verapamilo (Caps. 10 y 24), para controlar mejor la frecuencia ventricular, sobre todo durante el esfuerzo. Esta misma asociación se emplea para el *flutter* auricular crónico sin compromiso hemodinámico, pero en este caso para que sea eficaz probablemente sea preciso alcanzar niveles altos de digoxina.

Contraindicaciones

1. Intoxicación digitalítica: la sospecha de intoxicación obliga a la suspensión inmediata del tratamiento con digoxina, por los riesgos que entraña.
2. En la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (o hipertrofia septal asimétrica), la digoxina está contraindicada, porque el aumento de la contractilidad puede disminuir todavía más el flujo en el tracto de salida del ventrículo.

3. Cuando en el síndrome de Wolff-Parkinson-White el paciente presenta fibrilación auricular, no debe emplearse la digoxina, ya que puede agravar la arritmia al acortar el período refractario y facilitar la conducción por el fascículo anómalo. Puede de llegar a causar fibrilación ventricular (Cap. 24).

4. Está también contraindicada en el bloqueo AV avanzado (segundo o tercer grado). Un aumento del intervalo PR (bloqueo de primer grado) no supone una contraindicación, y puede aparecer con dosis terapéuticas.

5. En la insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica con función sistólica conservada no resulta útil, e incluso puede ser perjudicial, debido a que el incremento intracelular de calcio que produce dificulta la relajación del ventrículo izquierdo.

6. Además de estas contraindicaciones formales, existe un apreciable número de contraindicaciones relativas:

En la insuficiencia cardíaca derecha, resulta poco eficaz y aumenta mucho el riesgo de toxicidad por la hipoxemia que presentan los pacientes con bronconeumopatías, además de alteraciones electrolíticas y del equilibrio acidobásico.

En las valvulopatías con estenosis y en la pericarditis crónica no suele ser eficaz. Tampoco en la miocarditis: el beneficio es escaso, y el riesgo de producción de arritmias, elevado.

En el infarto agudo de miocardio, puede incrementar la producción de arritmias, y sólo debe emplearse en la insuficiencia cardíaca grave con fibrilación auricular.

En la bradicardia sinusal y en la enfermedad del nódulo sinusal puede disminuir todavía más la frecuencia cardíaca.

Efectos adversos y toxicidad

El margen de seguridad o índice terapéutico de la digoxina es bajo, de forma que las dosis terapéuticas están muy próximas a las tóxicas. Por ello, los fenómenos tóxicos aparecen en un porcentaje significativo de pacientes. Esto, unido a que la mortalidad por intoxicación no es despreciable, hace de la digoxina un fármaco cuya dosificación es preciso controlar cuidadosamente.

La sospecha de intoxicación debe ser motivo de suspensión inmediata del fármaco. La determinación de los niveles plasmáticos de digoxina puede apoyar el diagnóstico de intoxicación digitalítica. Los valores terapéuticos se consideran entre 1 y 2 ng/mL. Se admite que la intoxicación suele aparecer por encima de 2 ng/mL, aunque hay enfermos que presentan toxicidad con valores tan bajos como 1.2 ng/mL, cuando existen factores predisponentes, como la hipopotasemia. Por otra parte, elevaciones por encima de 1.2 ng/mL no se relacionan con mejores resultados clínicos.

La digoxina puede producir cualquier tipo de arritmia cardíaca. La más frecuente es la extrasistolia ventricular, que puede evolucionar a bigemismo y taquicardia ventricular. El bloqueo AV de segundo y tercer grado es la segunda arritmia en frecuencia de aparición, así como la taquicardia de la unión AV. Otra arritmia característica de in-

toxicación digitalítica es la taquicardia auricular paroxística con bloqueo AV. La bradicardia sinusal o la fibrilación auricular lenta con respuesta ventricular inferior a 50 lpm (latidos por minuto) pueden estar producidas por intoxicación digitalítica.

Además de las arritmias, los pacientes intoxicados pueden presentar náuseas, vómitos y diarrea; también cefalea, desorientación, visión borrosa y trastornos de la percepción visual (halos amarillos y verdes).

La enfermera debe interrumpir la administración de digoxina y realizar un control electrocardiográfico para descartar la intoxicación digitalítica cuando, por la palpación del pulso, detecte bradicardia (si la frecuencia del pulso es menor de 60 lpm), alternancia en el pulso (un latido débil seguido de uno fuerte, que puede indicar bigeminismo), extrasístoles o conversión del pulso de arrítmico en rítmico (que puede indicar una taquicardia de la unión o bloqueo completo AV en un paciente con fibrilación auricular previa).

La intoxicación es más frecuente cuando existe insuficiencia renal (la digoxina se elimina por la orina, sin modificación metabólica, en un 80 %). La hipopotasemia, la edad (niños y ancianos), la hipomagnesemia, la hipercalcemia y la administración de calcio son factores que predisponen a la intoxicación. Son también especialmente susceptibles los pacientes con hipotiroidismo.

Los fármacos simpaticomiméticos aumentan la excitabilidad y, por tanto, el riesgo de arritmias, si existe intoxicación digitalítica.

La quinidina, el verapamilo, la amiodarona y la propafenona disminuyen la eliminación de digoxina, por lo que facilitan la intoxicación. Algunos diuréticos pueden producir hipopotasemia, lo que aumenta el riesgo de intoxicación. Por otro lado, todos los diuréticos reducen apreciablemente la eliminación de la digital.

Tratamiento de la intoxicación

La administración de digoxina debe suspenderse cuando exista sospecha de intoxicación.

Si el paciente presenta hipopotasemia, aunque sea leve, es necesario corregirla. Como se señala en los Capítulos 24 y 47, la perfusión no debe superar los 40 mEq/h en administración continua,

nunca en embolada. En la práctica, rara vez es preciso alcanzar dosis tan elevadas. El potasio no debe emplearse si existe bloqueo AV, porque puede agravarlo, y debe utilizarse con precaución en la insuficiencia renal, por el riesgo de producir hipertotasemias.

En el tratamiento de las arritmias, suele emplearse la lidocaína para la extrasistolia ventricular y el bigeminismo, porque no afecta a la conducción AV; también se puede emplear la fenitoína (Caps. 17 y 24), porque incluso aumenta la velocidad de conducción AV. La quinidina y la procainamida no deben utilizarse, ya que pueden incrementar el grado de bloqueo.

La colocación de un marcapasos temporal está indicada en el bloqueo AV completo.

En la intoxicación digitalítica se evitará la cardioversión, debido a que puede producirse fibrilación ventricular.

Finalmente, los anticuerpos específicos contra la digoxina (los fragmentos FAB de los anticuerpos antídotal) se utilizan con buen resultado cuando no se controlan los efectos de la intoxicación. Salvo una posible anafilaxia, no producen reacciones adversas.

Dosificación

Es necesaria la dosis de carga, dosis inicial o dosis de digitalización, para alcanzar niveles terapéuticos con cierta rapidez. Dependiendo de la urgencia del tratamiento, la administración se hará con mayor o menor espacio de tiempo. Un paciente adulto con fibrilación auricular rápida, por ejemplo, deberá ser digitalizado con urgencia con una dosis total de 1 mg. Para ello se administran por vía intravenosa 0.5 mg de digoxina; entre las dos y las cuatro horas siguientes se administran 0.25 mg más, y a las seis horas, otros 0.25 mg. Si la urgencia es menor, la dosificación puede realizarse con mayor lentitud.

Si la digitalización inicial se hace por vía oral, las dosis totales son de 1.25-1.50 mg, porque la absorción oral no es superior al 85 %.

La dosis de mantenimiento suele ser de 0.25 mg por vía oral. Cuando existe insuficiencia renal, debe reducirse (0.125 mg/día). Los pacientes ancianos pueden precisar dosis inferiores a las señaladas.

Antes de la digitalización es preciso conocer el nivel plasmático de potasio; si es bajo, se corregirá previamente. Asimismo, hay que asegurarse de que el paciente no ha recibido digoxina en las dos semanas anteriores. Si la ha tomado, se determinarán los niveles plasmáticos para ajustar la dosis de digitalización.

OTROS INOTRÓPICOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL

Desde hace muchos años se persigue el descubrimiento de un fármaco inotrópico, administrable por vía oral y con escasos efectos adversos, que sustituya con ventaja o se asocie a la digoxina para el tratamiento prolongado de la insuficiencia cardíaca. Se han ensayado la amrinona, la milrinona, la vesnarinona, la enoximonina, la ibopamina, el xamoterol, el flosequinán y el pimobendán, solos o asociados a digoxina. Todos ellos son inotrópicos y generalmente también vasodilatadores. Sin embargo, no se emplean porque en los ensayos clínicos se ha observado que producen un incremento en la mortalidad. Probablemente, la causa de ello sea un cierto efecto proarritmogénico.

Por lo tanto, el único fármaco actualmente disponible para su administración por vía oral es la digoxina, que ha demostrado mejorar la calidad de vida y disminuir el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, aunque no reduce la mortalidad.

OTROS INOTRÓPICOS ADMINISTRADOS POR VÍA INTRAVENOSA

Los inotrópicos administrados por vía intravenosa tienen utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y el shock. También parece que modifican favorablemente la evolución de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se administran de forma intermitente. Efectivamente, parece que la dobutamina, la dopamina (Cap. 9), la amrinona o la milrinona producen un período prolongado de mejoría de los síntomas después de suspendido el tratamiento. Por ejemplo, una do-

sis de 5 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de dobutamina en perfusión continua durante 3-5 días, en la insuficiencia cardíaca grave o refractaria (resistente al tratamiento), puede producir una mejoría de duración superior incluso al mes.

Cloruro caldco

Produce un aumento de la contractilidad miocárdica, pero no se emplea como inotrópico; sin embargo, se utiliza para la corrección de la hipocalcemia, para evitarla en los pacientes politransfundidos o sometidos a nutrición parenteral y para reducir los efectos cardiotóxicos de la hipertonsemia (Cap. 47).

Glucagón

Se describe en el Capítulo 41. También tiene propiedades inotrópicas, pero es poco potente. Produce frecuentes efectos adversos gastrointestinales, y su acción sobre la contractilidad disminuye con rapidez en el tratamiento prolongado. Por estas razones, no se emplea.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

1. Amrinona: es un agente inotrópico y vaso dilatador que se emplea como inotrópico intravenoso cuando otros inotrópicos y vasodilatadores habituales han fracasado. Tiene cabida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, pero puede causar trombocitopenia en períodos cortos de tratamiento.

2. Milrinona: semejante a la anterior, aunque con mejor tolerancia. Es más potente, y no se ha descrito la aparición de trombocitopenia. Es el que se emplea actualmente.

Levosimendán

Aumenta la contractilidad miocárdica y produce vasodilatación, por lo que es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con descompensación aguda. Dos ensayos clínicos parecen demostrar la reducción de la mortalidad a los seis meses, en esta patología.

Está contraindicado en el shock cardiogénico, por su potente efecto vasodilatador.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los inotrópicos que se emplean en situaciones agudas, como el edema agudo de pulmón o el shock, son fundamentalmente la dopamina y la dobutamina, y en contadas ocasiones, la milrinona y la amrinona. Con escasa experiencia, recientemente se ha iniciado el uso del levosimendán, fármaco eficaz pero de elevado coste,

2.

Dos son las indicaciones específicas de la digoxina: la disminución de la respuesta (frecuencia) ventricular, en la fibrilación auricular, y el tratamiento prolongado de la insuficiencia cardíaca.

3.

La digoxina dispone de un margen de seguridad muy corto. Es decir, el nivel terapéutico y el tóxico están muy próximos. Por tanto, es preciso controlar la aparición de efectos adversos en los enfermos tratados con digoxina.

4.

Ante la duda de la presencia o no de una intoxicación digitalítica, debe suspenderse inmediatamente la administración y consultar.

5.

Tan sólo con la medida del pulso pueden apreciarse trastornos del ritmo que pueden deberse a intoxicación por digoxina: bradicardia, bigemismo, taquicardia auricular no paroxística o bloqueo AV.

La frecuencia cardíaca baja (< 65 lpm) o los cambios de la frecuencia en relación con el ritmo anterior (paso de arrítmico a rítmico) pueden deberse a algunas de estas arritmias; tal extremo deberá confirmarse con un ECG; mientras, se suspenderá la administración de digoxina.

6.

Para alcanzar los niveles terapéuticos con rapidez, se precisan dosis altas de digitalización inicial. Esta dosis, cifrada en torno a 1.25 mg, debe administrarse en tres o cuatro partes, generalmente por vía intravenosa y con variable celeridad, dependiendo de la urgencia. El paciente debe estar bajo control electrocardiográfico para poder comprobar los efectos del fármaco en el ritmo cardíaco.

7.

La hipopotasemia es uno de los factores que incrementan el riesgo de toxicidad. Se comprobará el nivel de potasio plasmático antes de iniciar el tratamiento y cuando se haya producido la intoxicación digitalítica.

8.

No es infrecuente el empleo de diuréticos y digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El diurético incrementa el riesgo de hipopotasemia. Si se confirma la hipopotasemia, la reposición se hará de acuerdo con lo establecido en el Capítulo 47:

no hay que olvidar que la perfusión rápida de CIK puede producir una parada cardíaca. Nunca se debe administrar el potasio en embolada. También el aporte de insulina puede causar hipopotasemia, así como las soluciones hipertónicas.

9.

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda se emplean inotrópicos más potentes, como la dopamina o la dobutamina. En estos casos, no tiene objeto el empleo de la digoxina, porque no incrementa más el inotropismo y aumenta el riesgo de arritmias. Sólo se administrará cuando esté indicada para el control de la fibrilación auricular

10.

Cuando la fase aguda de la insuficiencia cardíaca se haya controlado, la digoxina podrá sustituir a los inotrópicos mencionados en el punto anterior.

11.

La quinidina incrementa los niveles de digoxina. En este caso deberán reducirse las dosis. Por otra parte, este antiarrítmico es inotrópico negativo, e inicialmente aumenta la frecuencia cardíaca, por lo que se aconseja el empleo previo de digoxina si existe insuficiencia cardíaca. Afortunadamente, la quinidina no es un antiarrítmico de uso frecuente.

CAPÍTULO 24

Antiarrítmicos

INTRODUCCIÓN

Propiedades eléctricas del corazón

Las arritmias pueden definirse como anomalías en la frecuencia o en la regularidad del ritmo cardíaco. Las arritmias leves no suelen tener, al menos inicialmente, repercusión sobre el funcionamiento cardíaco. En cambio, si disminuyen el gasto cardíaco, nos encontramos con arritmias graves que pueden comprometer la vida. Tienen, por tanto y en su conjunto, gran morbilidad y mortalidad.

Una de las causas más frecuentes de producción de arritmias es la presencia de una cardiopatía subyacente, sobre todo la cardiopatía isquémica, particularmente el infarto agudo de miocardio.

Las cardiopatías valvulares, como la estenosis mitral, son también una causa frecuente de arritmias, al igual que otras muchas afecciones cardíacas, como por ejemplo las miocarditis.

Sin embargo, muchas arritmias se producen por enfermedades o alteraciones sistémicas con un corazón sano: la aparición de hipoxia o hipercapnia son motivos frecuentes. Trastornos hidroelectrolíticos como la hipopotasemia y la hipomagnesemia, o enfermedades endocrinas, como el hipertiroidismo, son también causa de arritmias.

En general, los fármacos también ocasionan arritmias; por ejemplo, la digoxina o las cateco-

laminas en dosis terapéuticas, y una serie interminable de fármacos, en dosis tóxicas.

Finalmente, los antiarrítmicos, por su propio mecanismo de acción, son proarritmogénos; por ejemplo, la flecainida dejó de emplearse en la profilaxis de las arritmias en los enfermos que habían sufrido un infarto, con el propósito de evitar la muerte súbita, porque la mortalidad, en lugar de reducirse, aumentaba. Tampoco es infrecuente observar bloqueos cuando se han tratado arritmias rápidas supraventriculares. De hecho, el tratamiento actual de muchas arritmias graves es la cardioversión con desfibrilador implantable, más que el empleo de antiarrítmicos, para evitar los efectos proarritmogénos. Por lo tanto, los antiarrítmicos deben emplearse sopesando los beneficios producidos por el control de la arritmia y los efectos adversos o tóxicos que puedan derivarse de su uso.

Los fármacos antiarrítmicos no actúan etiológicamente, es decir, sobre la causa que ha producido la arritmia, sino fisiopatológicamente, es decir, modificando las propiedades eléctricas del corazón, que se describen a continuación.

Automatismo

El corazón, sin precisar estímulo externo alguno, es capaz de producir su propio ritmo, es decir, la contracción rítmica de forma automática; pero no

todas las células cardíacas tienen esta propiedad. Fundamentalmente son las células del nódulo sinoauricular (SA) y del nódulo auriculoventricular (AV) las que pueden excitarse o despolarizarse de modo autónomo, transmitiendo el impulso al resto de las fibras cardíacas. De estos dos nódulos, el que «marca el paso» es el SA, porque descarga con mayor frecuencia e inhibe el ritmo del nódulo AV; el nódulo SA descarga unas 80 veces por minuto, y da lugar al ritmo normal del corazón, el ritmo sinusal. Si este nódulo no funcionara, se ponen en marcha marcapasos de menor frecuencia de descarga, como el AV. Por ejemplo, cuando existe un bloqueo AV completo, el estímulo sinusal no llega a los ventrículos y es el ondulo AV el que produce la despolarización de los ventrículos con una frecuencia en torno a 40 latidos por minuto.

Excitabilidad

Todas las células o fibras cardíacas tienen la capacidad de excitarse, es decir, de despolarizarse. Si la excitabilidad aumenta, puede producirse la despolarización espontánea de una fibra, despolarización que se propaga de forma anárquica y causa una contracción anómala, ajena al ritmo habitual del corazón. Éste es el caso del extrasistole.

Conductividad

Es la capacidad de propagación del estímulo de una célula miocárdica a otra, con la consiguiente despolarización completa del corazón. La propagación o conducción del estímulo eléctrico se realiza de una forma coordinada, para que todas las fibras se contraigan a la vez y el corazón pueda bombear la sangre. Para ello existe un circuito formado por células especializadas en transmitir o conducir el impulso eléctrico. Una vez iniciado el estímulo automático en el nódulo SA, se produce la despolarización de las aurículas. El estímulo eléctrico se transmite de unas fibras a otras hasta alcanzar el nódulo AV, donde la velocidad de propagación disminuye. Este nódulo actúa de filtro; si en circunstancias patológicas aumenta la dificultad de paso del estímulo, se producen los distintos grados de bloqueo AV. En condiciones normales, la despolarización continúa por el haz de Hiss y sus ramas a mayor velocidad y después por

las células de Purkinje (especializadas también en la conducción). De esta manera se produce la despolarización organizada de todas las fibras musculares y, como consecuencia, la contracción eficaz del corazón, lo que produce la eyeción del volumen sistólico.

Período refractario

Una vez que las fibras miocárdicas han sido excitadas (se ha producido su despolarización), permanecen un tiempo en estado refractario, durante el cual ningún estímulo eléctrico es capaz de despolarizarlas, hasta que se recuperan de la despolarización anterior.

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LAS ARRITMIAS

Las arritmias se producen por dos motivos fundamentales: alteraciones del automatismo y de la conducción.

Alteraciones del automatismo

Las células habitualmente responsables del automatismo (nódulo SA, nódulo AV, fibras de Purkinje) pueden producir arritmias si cambia su frecuencia de descarga, aunque también el resto del tejido muscular cardíaco puede producir arritmias. La taquicardia y la bradicardia del nódulo SA pueden deberse a la hiperestimulación simpática, en un caso, y a la hiperestimulación vagal, en el otro. Todas las fibras miocárdicas afectadas por algún tipo de lesión, como la isquemia, o por hiperestimulación simpática son capaces de descargar a mayor frecuencia que el nódulo SA, produciendo arritmias rápidas.

Alteraciones de la conducción

La disminución de la velocidad de conducción en el nódulo AV produce los bloqueos AV de primer grado (intervalo PR largo), de segundo grado (cuando determinados estímulos transmitidos desde el nódulo SA no son conducidos, sino que quedan bloqueados: ondas P no transmitidas) y de tercer grado o AV completo (cuando el nódulo AV no permite el paso de ningún estímulo procedente de la aurícula: ondas P y complejos QRS descoordinados).

Otro tipo de alteración de la conducción, el *mejismo de reentrada*, produce la mayor parte de las arritmias rápidas. Se debe a la existencia de circuitos de autoestimulación de alta frecuencia, originados por trastornos de la conducción con la aparición de bloqueos unidireccionales (Fig. 24-1).

En condiciones normales, el estímulo se propaga por las dos ramas en las que se divide la fibra de conducción. El estímulo, por cada rama, al-

canza la fibra muscular, la estimula y se agota, al no encontrar fibras no despolarizadas. Cuando existe un trastorno de la conducción con bloqueo unidireccional, el estímulo sólo se propaga por una rama, alcanza la fibra muscular, la despolariza y se propaga a otras fibras; finalmente, es capaz de propagarse en sentido retrógrado o contrario a través de la rama bloqueada, pero permitiendo el paso del estímulo en ese sentido. El estímulo sigue propagándose por la rama no afectada y se genera un mecanismo circular de autoestimulación (Fig. 24-1).

Sólo el empleo de un antiarrítmico que anule el bloqueo unidireccional o que lo aumente, convirtiéndolo en bidireccional, anulará la reentrada y cortará la arritmia.

Un caso particular de taquicardia por reentrada es el síndrome de preexcitación de Wolff-Parkinson-White. La reentrada se produce entre el fascículo de conducción anómalo y el nódulo AV (Fig. 24-2).

Los antiarrítmicos modifican una o varias de las propiedades eléctricas ya mencionadas para producir el efecto antiarrítmico. En primer lugar, se estudian los antiarrítmicos verdaderos, fármacos cuyo principal efecto es el antiarrítmico; pero existen otros que, con diferentes acciones principales, tienen también propiedades antiarrítmicas concretas. Se incluyen en el epígrafe «Otros antiarrítmicos». Finalmente se describirán algunas intervenciones terapéuticas no farmacológicas, que se emplean también en el tratamiento de determinadas arritmias.

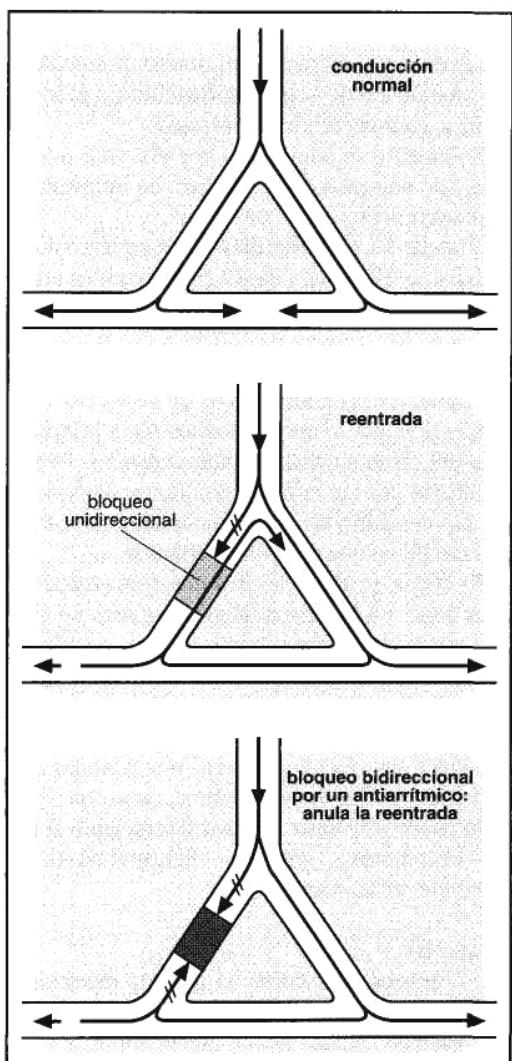


Fig. 24-1. Arritmias por reentrada. Mecanismo de acción.

ANTIARRÍTMICOS VERDADEROS

Grupo IA

Son fármacos que deprimen la membrana celular y producen los siguientes efectos: disminución de la velocidad de conducción, aumento del período refractario, reducción del automatismo y aumento del umbral de excitabilidad. En este grupo, los fármacos de uso más frecuente son la quinidina y la procainamida.

Quinidina

Es un fármaco antiarrítmico eficaz, pero con apreciables efectos adversos, de forma que en la ac-

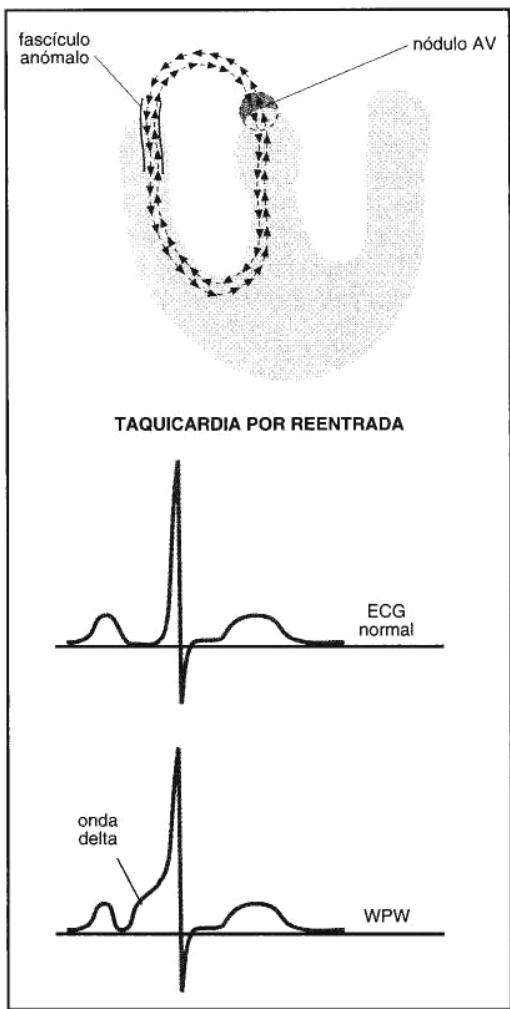


Fig. 24-2. Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

tualidad se emplea poco. Lo han sustituido fármacos más ventajosos, como la amiodarona.

Se emplea para evitar posibles recaídas hacia la fibrilación auricular; es decir, para mantener al paciente en ritmo sinusal después de practicada la cardioversión.

Como efecto secundario más importante, disminuye la contractilidad miocárdica y causa hipotensión. Si el paciente presenta insuficiencia cardíaca, es recomendable la digitalización antes de emplear este fármaco. Por otra parte, en la fi-

brilación auricular, la quinidina puede inicialmente aumentar la respuesta ventricular, por un efecto indirecto anticolinérgico que produce un incremento de la velocidad de conducción en el nódulo AV. Por tanto, también en estos casos es aconsejable el empleo previo de digoxina. Este efecto anticolinérgico es pasajero, y posteriormente se produce una lentificación de la conducción en el nódulo AV. Son frecuentes los bloqueos (SA y AV), el ensanchamiento del complejo QRS y las arritmias ventriculares graves. También puede producir trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea) y un cuadro de cinconismo cuando existe sobredosificación (acúfenos, vértigo, confusión, visión borrosa).

Solamente se administra por vía oral, por el riesgo de presentar toxicidad por vía intravenosa (hipotensión grave).

Durante los primeros días de tratamiento debe vigilarse el ECG para detectar las posibles arritmias mencionadas.

Procaínamida

Es similar a la quinidina, pero sin su efecto anticolinérgico, por lo que el bloqueo AV y la reducción del ritmo sinusal son más acusados. Puede emplearse por vía intravenosa, ya que causa menor hipotensión y también menor depresión de la contractilidad que el fármaco anterior.

Es eficaz tanto en las arritmias supraventriculares como en las arritmias ventriculares. Se emplea por vía intravenosa como segunda opción en la taquicardia y la extrasistolia ventricular (porque suprime los focos ectópicos). Por vía oral, es útil en la prevención de las mismas arritmias.

Si bien sus efectos secundarios son menos importantes que los de la quinidina, su uso prolongado puede ocasionar un cuadro semejante al lupus eritematoso, que cede habitualmente al suspender el fármaco.

Grupo IB

Son fármacos que acortan el período refractario en lugar de alargarlo, como hacen los del grupo IA. Además, apenas tienen efecto sobre la conducción.

Forman parte del grupo la lidocaína, la mexiletina y la fenitoína.

Lidocaína

Es un anestésico local (Cap. 15). Produce una importante depresión de la excitabilidad ventricular, sobre todo en el miocardio isquémico. Por ello, es eficaz en el tratamiento de las arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular e incluso fibrilación ventricular, para evitar la recaída una vez recuperado el ritmo con el choque eléctrico). No se emplea para las arritmias supraventriculares (Fig. 24-3).

Produce pocos efectos miocárdicos, y no deprime la contractilidad ni afecta a la conducción AV.

Los efectos secundarios derivan de su acción en el SNC. Produce convulsiones generalizadas si se superan las dosis que a continuación se mencionan. Además, puede causar confusión, mareo, vértigo, disartria, parestesias peribuccales, adormecimiento de piernas, somnolencia e incluso coma. Estos efectos adversos son frecuentes en los enfermos de edad avanzada.

No se absorbe por vía oral. Se utiliza por vía intravenosa, administrando 1 mg/kg en embolada, que se puede repetir a los 10 minutos. Como su semivida es muy reducida, si es preciso continuar el tratamiento se administra en perfusión continua en una dosis máxima de 4 mg/min.

Está indicada en las arritmias ventriculares graves. También se emplea en las arritmias ventriculares por intoxicación digitalica, porque no disminuye la velocidad de conducción AV, que en la intoxicación suele estar ya reducida.

Mexiletina

Sus acciones son semejantes a las de la lidocaína. Es un fármaco alternativo en el tratamiento de las arritmias ventriculares. Se absorbe por vía oral, por lo que se emplea también como tratamiento de mantenimiento. No está indicada en las arritmias supraventriculares.

Los efectos adversos aparecen frecuentemente: mareo, desorientación e intolerancia digestiva (el fármaco debe administrarse con antiácidos o alimentos para reducir las molestias digestivas). Puede producir dermatitis.

Si las dosis son altas, puede ocasionar hipotensión y disminución de la contractilidad miocárdica, a diferencia de lo que ocurre con la lidocaína.

Para evitar las dosis elevadas se recomienda su uso asociado a otros fármacos como el propranolol o el sotalol.

Fenitoína

El fármaco se describe como anticonvulsivo en el Capítulo 17. Se utiliza mucho más como antiepileptico que como antiarrítmico.

Se emplea fundamentalmente en las arritmias producidas por intoxicación digitalica, porque aumenta la velocidad de conducción a través del nódulo AV, que suele estar reducida por la acción tóxica de la digoxina. Si se administra rápidamente, puede causar hipotensión y depresión de la contractilidad. La fatiga, la ataxia, las náuseas, los vómitos y el exantema son también efectos secundarios frecuentes.

Grupo IC

Los fármacos de este grupo disminuyen considerablemente la conducción, pero no afectan a la duración del período refractario.

Propafenona

Semejante a la flecainida, es eficaz para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares por reentrada, así como de las taquicardias del síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) y de la fibrilación auricular; pero también es eficaz para las arritmias ventriculares no sostenidas. En el tratamiento de las sostenidas suele ser menos efectiva, e incluso puede exacerbarlas.

Está contraindicada relativamente si existe bradicardia y bloqueo AV.

Flecainida

Sus propiedades son semejantes a las de la propafenona, pero con un marcado carácter proarritmogénico sobre todo en los enfermos con cardiopatía isquémica. Está indicada en las arritmias supraventriculares que aparecen en pacientes con corazón normal, entre ellos la fibrilación y el *flutter auricular*. Probablemente, el uso más frecuente sea en la reversión farmacológica de la fibrilación auricular reciente.

Como se ha señalado al principio del capítulo, se ha demostrado un aumento de muerte súbita en los pacientes que sufrieron infarto de miocardio y

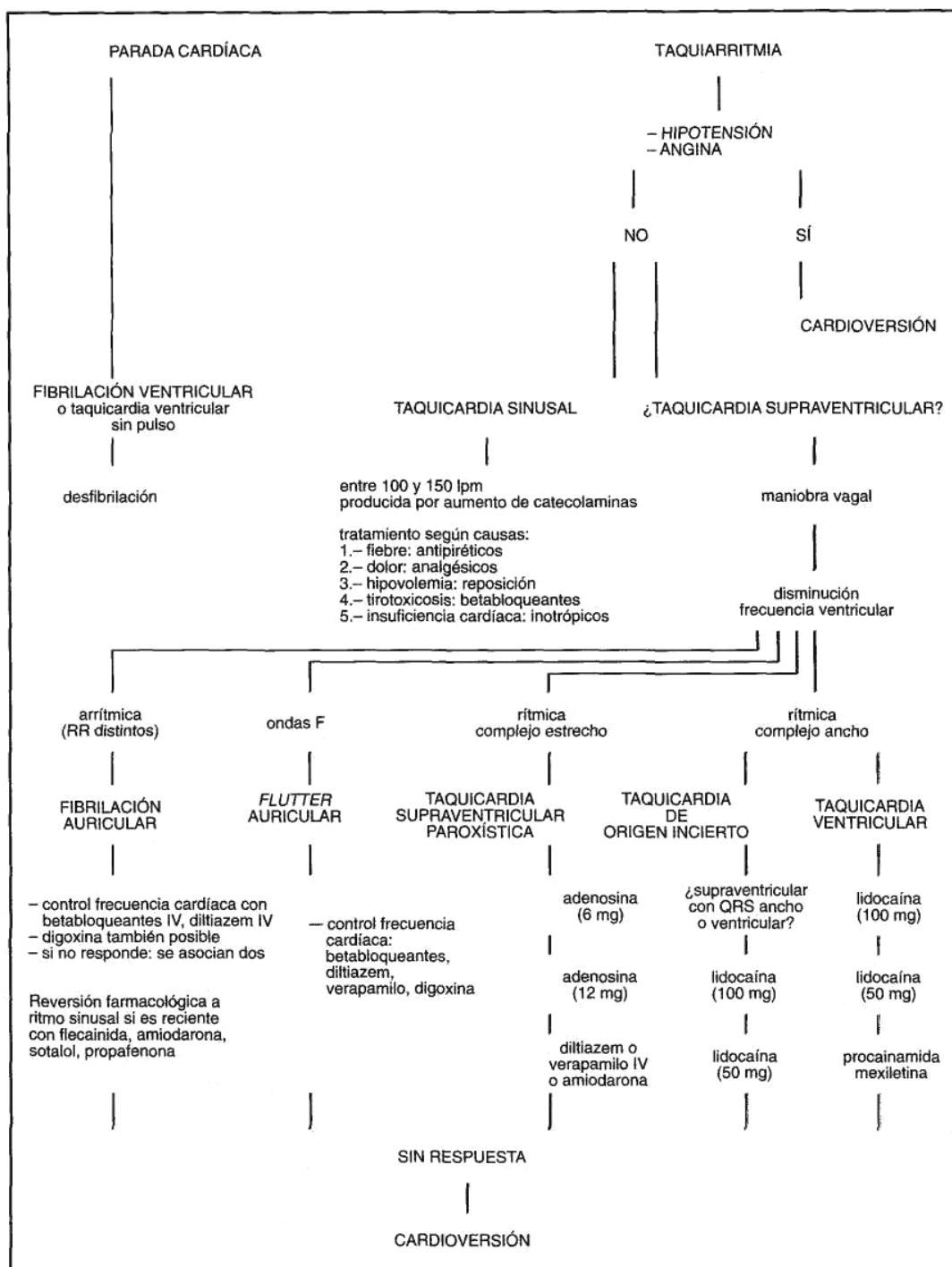


Fig. 24-3. Orientación en el tratamiento de las taquiarritmias.

fueron tratados profilácticamente con flecainida para evitar las arritmias letales. Sin embargo, es un antiarrítmico útil para las indicaciones señaladas.

Como efectos adversos, agrava el bloqueo AV (es una contraindicación relativa) y tiene un efecto inotrópico negativo, por lo que no se aconseja en la insuficiencia cardíaca.

Grupo II

Producen el efecto antiarrítmico al inhibir el estímulo simpático sobre el corazón (bloqueo de los receptores β_1): todos los *betabloqueantes* poseen este efecto antiarrítmico, que se expone al hacer la descripción global en el Capítulo 10.

Se emplean para el tratamiento de las arritmias producidas por un aumento de las catecolaminas circulantes, como en los estados de ansiedad o en el feocromocitoma, o por un incremento de la sensibilidad a las mismas, como en la tirotoxicosis.

También se usan para el tratamiento de las arritmias ventriculares y, con más frecuencia, en las arritmias supraventriculares rápidas. Por ejemplo, junto a la digoxina, cuando ésta no controla la respuesta ventricular de una fibrilación auricular.

El sotalol forma parte de este grupo por ser betabloqueante, pero también se incluye en el grupo III.

Grupo III

Son fármacos que actúan alargando el período refractario.

Amiodarona

Es un fármaco antiarrítmico muy eficaz. Lamentablemente, sus efectos secundarios son numerosos y frecuentes. En la actualidad se utiliza cada vez con más frecuencia, pero practicando un control riguroso para detectar los posibles efectos adversos.

La amiodarona y los betabloqueantes son los únicos fármacos antiarrítmicos que se han demostrado eficaces en la profilaxis de la muerte súbita. Es, además, eficaz en las arritmias ventriculares y supraventriculares, especialmente por reentrada. Es también muy útil en el tratamiento *defibrillation* o la fibrilación auricular (para su reversión o para el control de la respuesta ventricular)

(Fig. 24-3). La amiodarona tiene la misma eficacia para el tratamiento agudo que para el crónico.

Entre los numerosos efectos adversos destaca el hecho de que, en dosis altas, puede producir neumonitis y posterior fibrosis pulmonar, con una frecuencia del 1-10 %. Las lesiones suelen remitir tras la supresión del fármaco. En el tratamiento prolongado, suele producir alteraciones del SNC y del sistema nervioso periférico (neuropatía periférica, ataxia, debilidad, inestabilidad, temblor, insomnio). Puede aparecer hipotiroidismo o hipertiroidismo, así como microdepósitos en la córnea, que se observan en casi todos los enfermos en tratamiento prolongado. Es frecuente la fotosensibilidad.

Su uso puede estar contraindicado si el paciente presenta bradicardia o bloqueo AV.

Se trata, por tanto, de un antiarrítmico potente y muy eficaz en distintos tipos de arritmias, ventriculares o supraventriculares, pero también con importantes efectos secundarios, sobre todo en el tratamiento prolongado.

Se administra por vía oral, como mantenimiento, y por vía intravenosa, para el tratamiento de los casos agudos. Por vía oral, precisa dosis de impresión para alcanzar los niveles terapéuticos adecuados, que pueden retrasarse más de una semana. Asimismo, cuando se suspende la medicación, el fármaco tarda semanas en eliminarse.

La dosis de mantenimiento es de 600-800 mg/día. La dosis de tratamiento intravenoso de los casos agudos es de 5 mg/kg, diluidos, que se infundirán en una hora. Esta dosis se puede repetir hasta tres veces en un día.

Sotalol

Este antiarrítmico tiene efectos combinados de las clases II y III. Es decir, tiene una acción betabloqueante sumada a efectos semejantes a los de la amiodarona. Es, por tanto, superior como antiarrítmico a los betabloqueantes puros.

La duración de su acción es también menor que la de la amiodarona, no produciéndose impresión. Aunque por su efecto combinado es útil para tratar numerosas arritmias supraventriculares y ventriculares, suele reservarse para el tratamiento de las arritmias ventriculares sostenidas o para cuando coexisten varios tipos de arritmias.

También se emplea para evitar la recaída en la fibrilación auricular después de la cardioversión eléctrica.

Los efectos secundarios más frecuentes son la bradicardia y la aparición de insuficiencia cardíaca. Por estos motivos, suele ingresarse a los pacientes para vigilar el comienzo del tratamiento.

Bretilio

Se utiliza como antiarrítmico cuando otras opciones, como la lidocaína y la desfibrilación, no han resultado eficaces en el tratamiento de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular recidivantes.

Además de su efecto correspondiente a los de la clase III, actúa sobre el sistema simpático, provocando la depleción de noradrenalina. Por ello, el efecto más frecuente y grave es la hipotensión.

Ibutilida

Nuevo antiarrítmico no comercializado, que parece ser muy eficaz en la reversión a ritmo sinusal de la fibrilación auricular reciente (cardioversión farmacológica). También es útil como tratamiento previo de la cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular: incrementa sensiblemente la tasa de conversión.

Grupo IV

Dentro de este grupo se incluyen el verapamilo, el diltiazem y la adenosina. Los dos primeros inhiben el transporte a través de los canales del calcio y se exponen como antianginosos en el Capítulo 25. La adenosina no es un antagonista del calcio, pero tiene propiedades antiarrítmicas semejantes.

Verapamilo y diltiazem

Actúan aumentando el período refractario y len-tificando la conducción, sobre todo en el nódulo AV. Por este motivo, son particularmente eficaces frente a las taquicardias supraventriculares por re-entrada intranodal (a través del nódulo AV). También se emplean para controlar la respuesta ven-tricular en la fibrilación y el *flutter* auriculares, aisladamente o cuando la digoxina no ha contro-lado suficientemente la respuesta ventricular. Disminuyen la frecuencia cardíaca, pero esta

propiedad se contrarresta con la taquicardia refleja desencadenada por el efecto vasodilatador.

No tienen efecto alguno sobre las arritmias ven-triculares.

No se emplean cuando existe bloqueo AV, y se usan con precaución en los pacientes con insufi-ciencia cardíaca, debido a su efecto inotrópico ne-gativo. El diltiazem produce un efecto menor que el verapamilo. Por la misma razón, está contra-indicada la asociación con betabloqueantes.

Adenosina

Inhibe la conducción en el nódulo AV y anula el mecanismo de reentrada. Es el fármaco de elec-ción para el tratamiento de la taquicardia supra-ventricular paroxística de complejo estrecho (ta-quicardia supraventricular por reentrada intranodal, y taquicardia supraventricular en el síndrome de WPW).

Su acción tiene una duración extremadamente corta, de unos 30 segundos, suficiente como para anular el mecanismo de reentrada y la taquicardia supraventricular. Carece de efecto inotrópico ne-gativo, por lo que tiene ventaja sobre el verapa-milo y el diltiazem; es, al menos, tan eficaz como ellos.

Si la taquicardia presenta un complejo QRS an-cho, es difícil determinar si es ventricular o supra-ventricular con conducción aberrante (Fig. 24-3). Con la administración de adenosina, si la taqui-cardia es supraventricular, ésta desaparecerá; si es ventricular, sirve para establecer el diagnóstico, ya que no tiene efecto alguno.

Inicialmente, se administran 6 mg en embolada por vía intravenosa para reducir al mínimo los efectos adversos y el exceso de bloqueo en el no-dulo AV. Si no se consigue ningún efecto, se in-yectan 12 mg, dosis que puede repetirse una vez más. Cuando la dosis es adecuada, el control de la arritmia es inmediato.

Los efectos adversos son frecuentes, pero desa-parecen muy rápidamente. La mayoría de los pa-cientes presenta disnea, pero el fármaco no está contraindicado en la bronconeumopatía crónica. Son también frecuentes el dolor torácico, la cefalea y el sofoco.

No debe emplearse en el bloqueo AV. En la fi-brilación auricular en el WPW, puede causar fi-

brilación ventricular. Debe emplearse con precaución en el infarto agudo de miocardio, porque incrementa la actividad simpática.

OTROS ANTIARRÍTMICOS

La digoxina, algunos betaadrenérgicos o simpaticomiméticos betaestimulantes, la atropina, y las sales de potasio y de magnesio tienen propiedades antiarrítmicas.

Digoxina

Se ha descrito detenidamente en el Capítulo 23. Se emplea en las arritmias supraventriculares rápidas, sobre todo en la fibrilación y el *flutter* auriculares, para disminuir la respuesta ventricular, al dificultar la conducción en el nódulo AV.

Betaestimulantes

La isoprenalina (Cap. 9) produce un importante aumento del automatismo y de la excitabilidad. Se emplea en las arritmias lentas, como la bradicardia, si ésta es sintomática, o en el bloqueo AV. En el primer caso, para aumentar la frecuencia de descarga del nódulo SA; y en el segundo, para incrementar la frecuencia del nódulo que marca el paso en los ventrículos, por debajo del bloqueo AV, hasta la colocación de un marcapasos endovenoso (Cuadro 24-1).

Atropina

Es un bloqueante muscarínico o parasimpaticolítico, por lo que produce taquicardia (Cap. 8). Se emplea también en las bradicardias sintomáticas, en dosis de 0.6 a 1 mg IV, en embolada.

Sales de potasio

La hipopotasemia puede causar extrasistolia ventricular y acentuar la toxicidad digitalítica. La corrección de la hipopotasemia puede hacer desaparecer estas arritmias. No debe sobrepasarse nunca la dosis de 40 mEq/h (no es necesario llegar a estos ritmos tan rápidos de infusión), y debe perfundirse lentamente, con seguridad, diluido en 500 mL de suero. Debe recordarse que la administración de 10 mEq en embolada puede causar la parada cardíaca del paciente. Si, por un error, esto ocurriera, deberá notificarse inmediatamente, para intentar reducir los niveles de potasio con medidas específicas, entre ellas la diálisis, dentro de la reanimación cardiopulmonar.

Las sales de potasio no deben emplearse en la insuficiencia renal ni en el bloqueo AV.

Sales de magnesio

La hipomagnesemia grave es causa de arritmias. La perfusión de sulfato de magnesio, incluso con valores de magnesio plasmático normales, puede controlar las arritmias tanto supraventriculares como ventriculares.

Cuadro 24-1

ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS BRADIARRITMIAS

BRADICARDIA SINUSAL (frecuencia cardíaca < 60 lpm)

1. Puede ser un efecto de los antiarrítmicos (p. ej.: betabloqueantes)
2. Hay que tratarla si tiene consecuencias hemodinámicas (hipotensión o síncope), produce angina, o es el resultado final de una hipoxia extrema. Si debe tratarse, se administrará atropina, 0.6-1 mg IV.

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

- 1.^{er} grado: no se trata
- 2.^º grado: no se trata si la frecuencia es aceptable y no tiene síntomas
- 3.^{er} grado o completo: implantación de marcapasos

Antes de la colocación del marcapasos, si el paciente tiene síntomas puede emplearse:

1. Atropina IV, 0.6-1 mg (puede no ser eficaz)
2. Si no hay respuesta, isoproterenol en perfusión continua (riesgo de aumento del consumo de oxígeno, angina y arritmias).

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS

Desfibrilación

La aplicación de una descarga eléctrica en el tórax del paciente produce la despolarización de todas las fibras miocárdicas. Es decir, se anula cualquier ritmo cardíaco previo, permitiendo que un nuevo marcapasos tome el mando del corazón.

Si el paciente presenta fibrilación, *flutter* o taquicardia ventricular sin pulso, el ritmo cardíaco es ineficaz. Se aplicará un choque eléctrico de corriente continua de gran intensidad (hasta 360 W/s), no sincrónico (porque no hay ritmo cardíaco al que acoplarse) (Fig. 24-3).

Cardioversión

En otras arritmias con compromiso hemodinámico (como el *flutter* auricular con frecuencia ventricular rápida o la taquicardia ventricular), se aplica un choque eléctrico sincrónico, de corriente continua de baja intensidad (40 W/s, con incrementos progresivos si fuera necesario). Este tipo de estimulación se denomina cardioversión.

También se emplea para revertir a ritmo sinusal una fibrilación auricular reciente, algo que se suele hacer de forma programada, no urgente.

Cuando el paciente presenta un ritmo cardíaco determinado, por rápido que éste sea, la descarga eléctrica debe ser sincrónica, para actuar en el momento en que las fibras puedan despolarizarse. Si no se aplica así, el choque eléctrico puede ser ineficaz o, lo que es más grave, producir fibrilación ventricular en el paciente (si la descarga se produce cuando está finalizando la repolarización, en la rama descendente de la T). La sincronía es el factor diferencial entre desfibrilación y cardioversión.

En los pacientes con intoxicación digitalítica, el riesgo de fibrilación ventricular después de la car-

dioversión es mayor. Aunque no haya intoxicación, suele suspenderse la digoxina días antes de la cardioversión programada.

Maniobras vagales

El estímulo vagal puede disminuir el automatismo, eliminando las arritmias supraventriculares. En otros casos, sólo las mejoran, empleándose para establecer el diagnóstico (Fig. 24-3). Por ejemplo, al estimular el vago, aumenta el bloqueo AV, disminuye la respuesta ventricular y pueden reconocerse mejor las ondas de fibrilación, las de *flutter* o las ondas P, si las hubiera.

Al no existir inervación parasimpática en los ventrículos, no es eficaz en las arritmias ventriculares.

La estimulación vaga] se consigue mediante el masaje del seno carotídeo, la provocación del vómito o la maniobra de Valsalva. La administración de neostigmina, una anticolinesterasa reversible, produce el mismo efecto que estas maniobras.

Marcapasos

La colocación de un marcapasos permite resolver el bloqueo AV al estimular directamente el ventrículo derecho, incluso en sincronía con la aurícula (Cuadro 24-1).

Desfibrilador implantable

Actualmente se tiende a la implantación de estos sistemas en las taquicardias ventriculares sostenidas o en las arritmias graves muy sintomáticas. Parece que el resultado es mejor que con los antiarrítmicos en la prevención de la muerte súbita, tal vez porque no tiene el efecto proarritmogénico de estos fármacos. Sin embargo, se puede asociar amiodarona, sotalol o betabloqueantes, para evitar otras arritmias que puedan interferir o para reducir la frecuencia de uso de las desfibrilaciones/cardioversiones.

CAPÍTULO 25

Antianginosos

DEMANDA Y APORTE DE OXÍGENO MIOCÁRDICOS

La demanda de oxígeno del miocardio depende directamente del trabajo que realice el corazón. Los incrementos del trabajo miocárdico se corresponden con incrementos lineales en la demanda de oxígeno. El aporte necesario para este consumo se realiza por el flujo de sangre a través de las arterias coronarias (Fig. 25-1).

El flujo coronario depende, entre otros factores, de la tensión arterial y de las resistencias coronarias (Fig. 25-2). Si la presión aórtica diastólica desciende, el gradiente de presión a las coronarias disminuye y el flujo se reduce. Respecto a las resistencias coronarias, el tono de estos vasos se regula por medio de los receptores α y β_2 .

Además, como los vasos coronarios están incluidos dentro del músculo cardíaco, cuando el ventrículo izquierdo se contrae, los vasos se comprimen y, como consecuencia, el flujo se interrumpe o reduce. Por tanto, la irrigación de este ventrículo se hará casi exclusivamente durante el tiempo que dura la diástole. Por otra parte, si el retorno venoso (es decir, el volumen de llenado diastólico) aumenta, la precarga o tensión parietal en diástole también se incrementa, con lo que se reduce el flujo coronario subendocárdico por compresión.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica se produce cuando la enfermedad arteriosclerótica lesiona los vasos coronarios y reduce su calibre. El resultado es una disminución del flujo coronario y un compromiso miocárdico por falta de aporte de oxígeno. En definitiva, existe un desequilibrio entre la demanda de oxígeno y la cantidad que se aporta (Fig. 25-1). La consecuencia es la aparición de angor o angina de pecho, que se define como un dolor torácico retroesternal, opresivo, atribuible a la isquemia miocárdica (Fig. 25-3). Cuando el paciente sufre estos episodios de dolor sin signos de necrosis miocárdica se considera que presenta una angina de pecho. Si existen signos de necrosis, el enfermo presenta un infarto agudo de miocardio.

La angina, entre otras clasificaciones, puede ser estable o inestable (Cuadro 25-1).

La *angina estable* se debe al aumento de la demanda miocárdica de oxígeno en un corazón con limitación del flujo coronario debido a una estenosis arteriosclerótica fija. Este aumento de la demanda se produce durante el ejercicio, porque no hay aumento del flujo coronario, y causa isquemia y dolor retroesternal. Por tanto, el término «estable» se aplica a la angina de esfuerzo que se mantiene invariable y no progresiva.

La *angina inestable*, en cambio, aparece generalmente en reposo, sin desencadenante alguno y

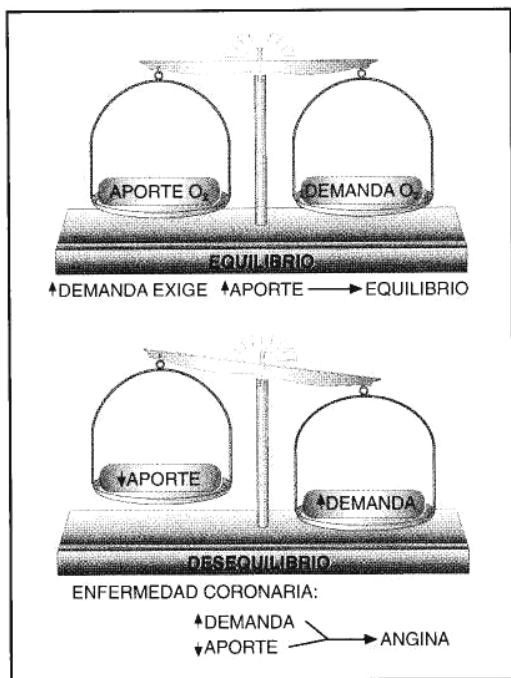


Fig. 25-1. Aporte de oxígeno al miocardio. Desequilibrio en la enfermedad coronaria.

sin que se haya producido un aumento de la demanda de oxígeno. Parece deberse a una disminución del flujo coronario a causa de la fractura o ulceración de una placa de ateroma y la posterior formación de un trombo que reduce de forma súbita la luz del vaso. También se aplica el término inestable a la angina de esfuerzo progresiva, es decir, la que aparece cada vez con menos esfuerzo; y a la angina inicial o de reciente comienzo, cuya evolución se desconoce.

Una variedad de la angina de reposo inestable es la angina variante, en la que el paciente presenta una elevación transitoria del segmento ST en el electrocardiograma. En este tipo, la elevación del ST y el dolor desaparecen sin evolucionar a infarto agudo de miocardio. El espasmo coronario sobre una lesión arterioesclerótica parece ser el mecanismo fundamental.

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

El tratamiento farmacológico de la angina va dirigido a reducir la demanda de oxígeno del corazón o a elevar el aporte del mismo aumentando el flujo coronario.

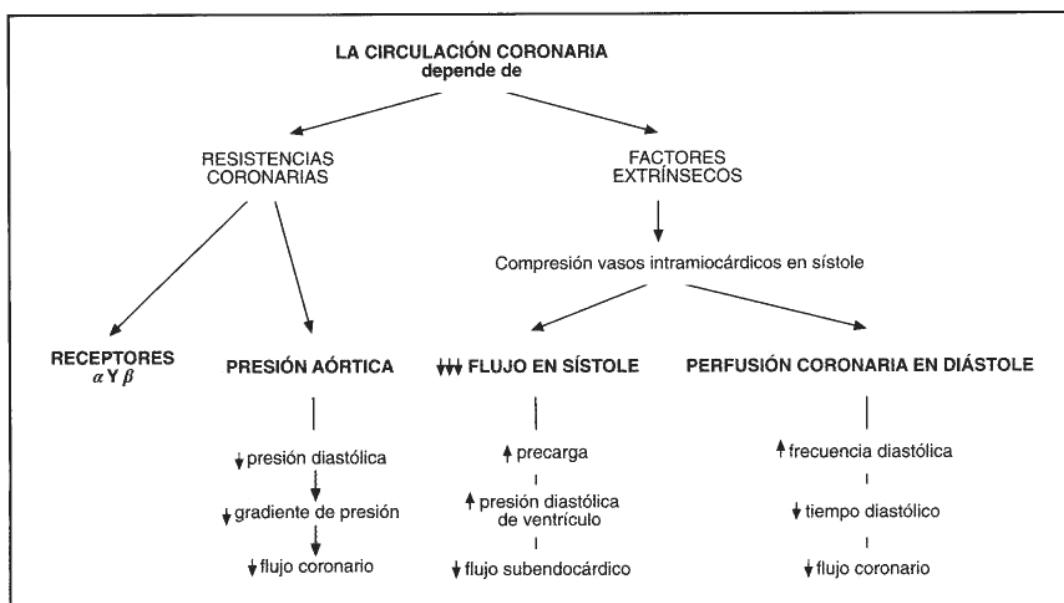


Fig. 25-2. Factores determinantes de la circulación coronaria.

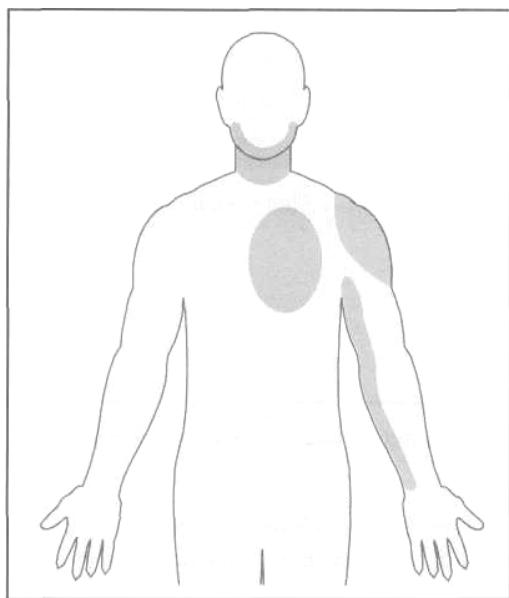


Fig. 25-3. Descripción de la angina de pecho o angor: dolor precordial opresivo con posible irradiación a brazo y hombro izquierdos, cuello, mandíbula y epigastrio.

La reducción de la demanda se consigue por medio de fármacos que disminuyen la precarga, la poscarga, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Con ello, disminuyen el trabajo cardíaco y las necesidades de oxígeno.

Por otra parte, se intenta aumentar el aporte de oxígeno mejorando el flujo coronario con vasodilatadores.

Además, la disminución de la precarga, como ya se ha indicado, aumenta el flujo subendocárdico; la disminución de la frecuencia cardíaca permite un mayor tiempo (en diástole) de irrigación coronaria y, finalmente, la reducción de la poscarga puede mejorar el flujo de los vasos pequeños durante la sístole (Fig. 25-4).

Los fármacos empleados se clasifican en tres grupos: nitratos, antagonistas del calcio y bloqueantes betaadrenérgicos o betabloqueantes.

El tratamiento de las crisis se realiza siempre con nitratos. Si se ha producido vasoespasmo, los antagonistas del calcio por vía sublingual pueden resultar una buena alternativa.

En la angina estable, los nitratos y betabloquean-

Cuadro 25-1

CLASIFICACIÓN DE LA ANGINA DE PECHO

Según el desencadenante o presentación clínica

- *De esfuerzo:* debida a un aumento de la demanda de oxígeno (grados I a IV según la capacidad funcional o limitación al esfuerzo)
- *De reposo:* aparece sin aumento de la demanda de oxígeno

Según la evolución clínica

Estable:

- Sin variaciones en el último mes
- Se corresponde con la angina de esfuerzo
- Se produce por lesiones arterioscleróticas fijas

Inestable:

- Aparición en el último mes o empeoramiento de sus características
- Producida por una placa de ateroma que se fractura y trombosa, reduciendo la luz del vaso de forma súbita. Se incluyen los siguientes tipos de angina:
 1. Inicial o de primocomienzo (aparición en el último mes)
 2. Progresiva (empeoramiento de la angina de esfuerzo o reposo)
 3. Prolongada (de reposo y larga duración)
 4. Variante (con elevación del ST en el ECG)
 5. Postinfarto (aparece después del primer día y dentro del primer mes de evolución)

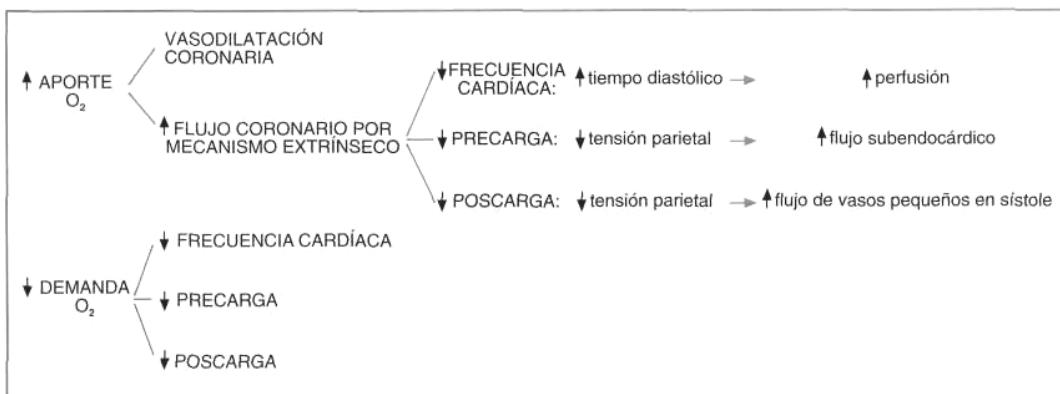


Fig. 25-4. Factores que mejoran el aporte de oxígeno al miocardio y factores que reducen La demanda del mismo.

tes son los fármacos de elección. Si la angina es inestable, se emplea la asociación de fármacos de los tres grupos. En cada uno de estos grupos se explican las razones.

Sin embargo, los fármacos antianginosos que se estudian en este capítulo únicamente representan una parte del tratamiento de la angina estable

e inestable y del infarto agudo de miocardio. En el último apartado del capítulo se describen las líneas generales del tratamiento de estos síndromes. En el Cuadro 25-2 se resumen y comparan las acciones más importantes de los antianginosos que a continuación se describen; en el Cuadro 25-3 se resumen las dosis habituales.

Cuadro 25-2

ACCIONES PRINCIPALES DE LOS ANTIANGINOSOS

NITRITOS BETABLOQUEANTES NIFEDIPINO VERAPAMILO DILTIAZEM

Aporte de O_2 (flujo coronario)

Tono vascular	↓↓	↑	↓↓↓	↓↓	↓↓
Tensión diastólica	↓↓↓	↑	↓↓	=	=
Duración diástole	=	↑↑↑	↓	↑↑↑	↑↑

Demanda de O_2

Precarga	↓↓↓	↑	↓	↓=	↓=
Poscarga	↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓
Contractilidad	=	↓↓↓	↓=	↓↓↓	↓↓
Frecuencia cardíaca	↑=	↓↓↓	↑↑	↓↓	↓↓

Modificado de SHUB C. et al. Selection of optimal drug therapy for the patients with angina pectoris. Mayo Clin Proc.

Cuadro 25-3**FÁRMACOS ANTIANGINOSOS. DOSIFICACIÓN**

	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS ANGINA
NITRATOS	Nitroglicerina Sublingual	Vernies®. Solinitrina® (en aerosol) o Cafinitrina®	0.8 mg. Puede repetirse 1-2 dosis con atomizador
	Percutáneo Perfusión IV	Nitroderm TTS® Solinitrina®	5-15 mg/día 5-50 mg/minuto
	Dinitrato de isosorbida Mononitrato de isosorbida	Iso lacer® Coronur®	40-160 mg/día (en 4 dosis) 40-120 mg/día (en 2 dosis)
BETABLOQUEANTES			
No cardioselectivos	Propranolol Oxprenolol Nadolol Carvedilol	Sumial® Trasicor® Solgo® Coropres®	120 mg/día (en 4 dosis) 80-320 mg/día (en 1 dosis) 40-420 mg/día (en 3-4 dosis) 25-100 mg/día (en 2 dosis)
Cardioselectivos	Atenolol Metoprolol Acebutolol Celiprolol Bisoprolol	Tenormin® Lopresor® Sectral® Cardem® Emconcor®	100 mg/día (en 1-2 dosis) 50-100 mg/día (en 3 dosis) 600-1200 mg/día (en 3 dosis) 400 mg/día (en 1 dosis) 5-20 mg/día (en 1 dosis)
ANTAGONISTAS DEL CALCIO			
	Verapamilo Diltiazem Nifedipino	Manidon® Masdil® Adalat®	240-360 mg/día (en 3 dosis) 180-360 mg/día (en 3-4 dosis) 15-60 mg/día (en 3 dosis)

Nitratos (nitroglicerina, mononitrato y dinitrato de isosorbida)**Efectos**

Producen relajación de la fibra muscular lisa de los vasos, con la consiguiente vasodilatación de arteriolas y venas. Así, su efecto antianginoso se produce por dos vías: incremento del flujo coronario y disminución de la demanda de oxígeno.

Incremento del flujo coronario

1. Directamente, por su efecto vasodilatador sobre los vasos coronarios, sobre todo epicárdicos. También se redistribuye el flujo desde el epícardio hacia el endocardio.

Además, producen su acción aunque exista lesión endotelial del vaso. De esta forma, el efecto vasodilatador se produce en áreas afectadas, sin que aparezca el fenómeno de «secuestro» o derivación del flujo desde áreas afectadas a áreas sa-

nas, lo que ocasionaría un aumento de la isquemia.

2. Indirectamente, por su efecto vasodilatador venoso. Se produce una disminución del retorno venoso al corazón, una reducción de la precarga y, por tanto, de la tensión de la pared en diástole. Al disminuir esta tensión, el flujo coronario subendocárdico aumenta.

3. Indirectamente, también, por su efecto vaso dilatador arterial. Causa una disminución de la poscarga, es decir, de la tensión parietal en sistole. De este modo se mejora el flujo de los pequeños vasos coronarios durante la sistole.

Disminución de la demanda de oxígeno

La reducción en la precarga y la poscarga por vasodilatación produce también una disminución en la demanda de oxígeno. Ello se debe, por una parte, a que la vasodilatación venosa disminuye la

precarga, lo que reduce el volumen sistólico. Por otra parte, la fuerza de contracción necesaria para vencer las resistencias arteriales es menor, porque se han reducido por efecto de los nitratos. Es decir, la disminución de la precarga reduce el volumen sistólico, y la disminución de la poscarga reduce el trabajo cardíaco; y ambos efectos tienen como consecuencia la disminución de la demanda de oxígeno.

Debe señalarse que el efecto vasodilatador venoso predomina sobre el arterial. Como se indicará más adelante, también pueden emplearse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión (reduciendo la precarga y la poscarga).

Efectos secundarios y precauciones

Es frecuente la hipotensión postural y el síncope por vasodilatación, así como la taquicardia refleja (que puede reducir los efectos beneficiosos porque aumenta el consumo de oxígeno). Son muy frecuentes la cefalea y el rubor o sofoco facial.

En el tratamiento prolongado es habitual la aparición de tolerancia, con reducción del efecto, lo que se explica por su mecanismo de acción: los nitratos se unen a grupos sulfhidrilo (SH) para producir óxido nítrico (NO), que produce la vasodilatación. El consumo de grupos SH causa depleción de los mismos y, al no producirse NO, no se consigue el efecto de los nitratos. Si se aumenta la presencia de SH aportando acetilcisteína, que los contiene en su molécula, el efecto reaparece. Sin embargo, éste no es el único mecanismo que interviene, porque el efecto de tolerancia se produce en menor medida cuando se administran dosis altas, como sucede en el tratamiento de la angina inestable con nitroglicerina intravenosa. En la práctica, no se trata a los pacientes con acetilcisteína, al ser todavía un tratamiento en fase de investigación, pero sí es práctica habitual interrumpir la administración de los nitratos durante un período de 8 a 12 horas. Tras este período, recuperados los grupos SH, los fármacos vuelven a ser igualmente eficaces.

Indicaciones y formas de utilización

Se emplean en el tratamiento de la crisis de angina, es decir, para calmar el dolor isquémico car-

díaco. El efecto, tras la administración de nitroglicerina sublingual, comienza inmediatamente y dura alrededor de 30 minutos. Se recomienda administrarla con el enfermo sentado o acostado. Hay que romper el comprimido con los dientes, colocarlo debajo de la lengua y no mezclarlo con saliva para que se absorba por completo por vía sublingual. Los pacientes que sufren crisis de *angor* deben llevar el medicamento siempre consigo y utilizarlo sin demora cuando padeczan dolor, repitiendo la dosis a los pocos minutos si éste no cediera. Una alternativa es la preparación en aerosol para su aplicación también sublingual.

Como profilaxis, puede emplearse nitroglicerina sublingual para esfuerzos previstos.

Para la prevención de la angina de pecho de forma prolongada se utiliza el dinitrato o el mononitrato de isosorbida administrado por vía oral.

También se utiliza la aplicación percutánea de nitroglicerina (preparados en forma de parches transdérmicos de liberación continua y controlada). Esta forma de preparación ha desplazado a las pomadas de nitroglicerina, también de aplicación cutánea en centímetros.

En el tratamiento prolongado, hay que recordar que la administración debe hacerse en dosificación excéntrica, es decir, con intervalo libre, retirando el parche o evitando la dosis oral por la noche.

En los casos de angina inestable o infarto agudo de miocardio, se administra por vía intravenosa nitroglicerina en perfusión continua, naturalmente sin intervalo libre.

Se emplea también en el edema agudo de pulmón. Al reducirse la precarga, disminuye la presión capilar pulmonar, evitando la trasudación de líquido al alvéolo: el edema pulmonar.

El efecto vasodilatador arterial es escaso, y no se emplea para el tratamiento de mantenimiento de la hipertensión. De todos modos, cuando el enfermo está hipertenso en la fase aguda del infarto de miocardio o en la angina inestable, se emplea con éxito.

Bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos

Se exponen en el Capítulo 10, donde se describen, entre otras, sus acciones como fármacos antianginosos.

Bloqueantes de los canales del calcio

Mecanismos de acción y efectos

Los bloqueantes de los canales lentos, o antagonistas, del calcio se emplean fundamentalmente como fármacos antianginosos, antiarrítmicos y antihipertensores. Los fármacos con efecto antianginoso de este grupo son el verapamilo, el nifedipino y el diltiazem. Algunos se utilizan para el tratamiento del espasmo cerebral. El nicardipino, semejante al nifedipino, y la flunarizina se utilizan en particular para el tratamiento del vasoespasmo responsable de la migraña. El nimodipino, con una acción selectiva sobre los vasos cerebrales, es eficaz en el vasoespasmo cerebral en pacientes con aneurisma cerebral y en fases iniciales del infarto cerebral isquémico. En la actualidad se están comenzando a emplear en el tratamiento del asma.

Sus efectos se deben al bloqueo de los canales del calcio en la membrana de la fibra muscular cardíaca y de la fibra muscular lisa de los vasos, reduciéndose la cantidad de calcio intracelular. A consecuencia de ello, se produce una disminución de la fuerza contráctil del corazón, una vasodilatación arterial generalizada, coronaria y venosa, y una lentificación de la conducción miocárdica y del automatismo del nódulo SA.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, es más correcto el término bloqueante que antagonista.

El efecto antianginoso se debe fundamentalmente a la disminución de la poscarga, que reduce el consumo de oxígeno, y al aumento del flujo coronario por vasodilatación. El efecto sobre la precarga parece menos importante. La disminución de la frecuencia y de la contractilidad cardíacas, aunque reduce el consumo de oxígeno, es un efecto que puede resultar adverso en determinadas circunstancias, que se expondrán a continuación.

Indicaciones

Se emplean, asociados o no a nitratos y betabloqueantes, en el tratamiento de la angina estable e inestable y en el infarto agudo de miocardio.

Su uso se extiende también a la hipertensión arterial y al tratamiento de las arritmias supraventriculares,

describiéndose detalladamente en cada uno de los capítulos correspondientes.

Diferencias entre verapamilo, nifedipino y diltiazem

Los tres fármacos mencionados difieren en cuanto a la intensidad de los efectos descritos (Cuadros 25-2 y 25-4).

1. El **verapamilo** produce menor vasodilatación coronaria y general que el nifedipino y el diltiazem. Sin embargo, es el más potente en lo que se refiere a la lentificación de la conducción y del automatismo, así como en la disminución de la contractilidad. Se emplea más como antiarrítmico que como antianginoso (véase Cap. 24), pero es el fármaco de elección cuando coinciden la angina de pecho y arritmias supraventriculares rápidas. También tiene utilidad como monoterapia en el tratamiento de la hipertensión.

Por su acción depresora del miocardio está contraindicado en la insuficiencia cardíaca, y no debe asociarse a los betabloqueantes, porque se suma el efecto inotrópico negativo. También está contraindicado en el bloqueo AV porque lo agrava.

2. El **nifedipino** no tiene acción depresora sobre la contractilidad ni sobre la conducción. Es mucho más potente como vasodilatador arterial, por lo que se emplea cada vez más como antihipertensor. En esta indicación, es más eficaz que el verapamilo. Sobre el flujo coronario tiene también un mayor efecto vasodilatador. La poscarga disminuye debido a su potente efecto vasodilatador, de forma que reduce el consumo de oxígeno. Sin embargo, al no actuar sobre el automatismo y producir una disminución de la tensión arterial, causa una importante taquicardia refleja que incrementa el consumo de oxígeno, neutralizando, al menos en parte, la reducción del mismo por los mecanismos anteriores.

Es más útil como antihipertensor (potente vasodilatador) que como antianginoso (produce taquicardia, con lo que aumenta el consumo de oxígeno). Sin embargo, es al menos tan útil como los otros dos fármacos en la angina variante. Cuando se emplea como antianginoso, suele hacerse asociado a los betabloqueantes, para evitar la taquicardia. Por tanto, la indicación más apropiada será

Cuadro 25-4

DIFERENCIAS EN LA INDICACIÓN Y EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

	VERAPAMIL	DILTIAZEM	NIFEDIPINO
Angina estable	++	++	+
Angina variante	++	++	++
Angina inestable	++	++	0
Infarto sin Q	0	++	0
Hipertensión grave	+	0	++
Hipertensión: primera línea	++	0	++
Arritmias supraventriculares	++	++	0
Combinación con betabloqueantes	0	+	++
Presencia de insuficiencia cardíaca	0	+	++

++ y +: indicado; 0: poco eficaz o contraindicado.

el control de la angina de pecho en los pacientes hipertensos, empleándolo asociado a los betabloqueantes.

La asociación de nitratos y nifedipino produce incluso una taquicardia mayor que al emplearlos por separado.

3. El **diltiazem** tiene acciones intermedias entre los otros dos fármacos. Produce depresión de la contractilidad y de la conducción, pero en menor grado que el verapamilo. Es vasodilatador arterial, pero menos potente que el nifedipino, conservando un importante efecto vasodilatador coronario. Puede emplearse como antihipertensivo. También lentifica la conducción y el automatismo, por lo que no se produce taquicardia refleja. Este fármaco está también contraindicado, como el verapamilo, en la insuficiencia cardíaca; además, puede producir una importante bradicardia cuando se asocia a los betabloqueantes, lo que se traduce en una contraindicación relativa.

Se usa como fármaco antianginoso, especialmente en la angina vasoespástica y en el infarto agudo de miocardio sin onda Q. Por vía intrave-

nosa, es eficaz en el tratamiento agudo de las arritmias supraventriculares, como el verapamilo (Cap. 24).

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los más comunes son la cefalea y la hipotensión, el sofoco, el enrojecimiento facial y los edemas maleolares, todos ellos más frecuentes con el nifedipino. También pueden producirse molestias gastrointestinales (malestar, náuseas, estreñimiento, sobre todo con el verapamilo). La descompensación de la insuficiencia cardíaca y el agravamiento del bloqueo AV es frecuente con el verapamilo y el diltiazem; no se producen con el nifedipino.

Están contraindicados en el infarto de miocardio reciente, en el flutter y la fibrilación auriculares, en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, y en la bradicardia y el bloqueo AV de cualquier grado. Cuando el verapamilo o el diltiazem se asocian a los betabloqueantes, los efectos adversos en relación con la contractilidad y la conducción cardíacas se exacerban, por lo que su asociación está contraindicada.

Bloqueantes de segunda generación

Los fármacos antagonistas del calcio de segunda generación, del grupo de las *dihidropiridinas* (amlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lecardipino, nicardipino, nimodipino, nisoldipino y nitrindipino), son semejantes al **nifedipino**, se emplean como antihipertensores y se exponen como grupo en el Capítulo 26. Sin embargo, pueden emplearse como antianginosos en el tratamiento de la angina estable.

Sólo el nimodipino se utiliza para el vasoespasmo cerebral, tras la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma cerebral, y en el infarto cerebral isquémico, como ya se ha señalado.

CONSIDERACIONES GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y LA ANGINA INESTABLE

Infarto agudo de miocardio (IAM)

Cuatro intervenciones farmacológicas tienen importancia en la reducción del tamaño del infarto y la evolución posterior del mismo:

1. La administración precoz de ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetario (Cap. 32).
2. El empleo de un fibrinolítico, ya sea rt-PA (alteplasa o activador del plasminógeno tisular), reteplasa, tenecteplasa o estreptocinasa (véase el Cap. 32), para lisar el trombo intracoronario y reperfundir el territorio dependiente de la arteria coronaria ocluida. Cuanto más precozmente se reperfunda, menor será el período de isquemia y menor también el tamaño del infarto.
3. La administración en perfusión intravenosa continua de nitroglicerina, que contribuye a anular el dolor, reduce el tamaño del infarto y evita complicaciones en la fase aguda. Sin embargo, el tratamiento debe realizarse con estrecha monitorización, porque puede producirse hipotensión, sobre todo por asociación con la estreptocinasa o los betabloqueantes. El uso de los nitritos es una práctica habitual, por sus efectos beneficiosos.
4. Se ha demostrado que el tratamiento precoz con betabloqueantes disminuye la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio en el primer año de tratamiento. Suele comenzarse, antes

de las 24 horas de evolución del infarto, con atenolol por vía oral.

Por otra parte, la rápida administración, por vía intravenosa, de betabloqueantes (en las primeras seis horas) parece que reduce el tamaño del infarto, disminuye la incidencia de fibrilación ventricular y de rotura cardíaca, y altera la remodelación del ventrículo mejorando su función. De este tratamiento se beneficiarían, sobre todo, aquellos pacientes en los que estuviera contraindicado el uso de fibrinolíticos. El esmolol es el más indicado. Por su corta acción, si se produce una depresión miocárdica grave, puede revertirse con rapidez suspendiendo la administración del fármaco.

5. Aunque existen matices y controversias al respecto, en los hospitales con Servicios de Hemodinámica se realiza angioplastia primaria en lugar de fibrinólisis; el resultado es más favorable. En los hospitales que no disponen de estos servicios, se está probando la angioplastia facilitada, que consiste en la fibrinólisis o la asociación con los inhibidores de los receptores **IIb/IIIa** de las plaquetas, para intentar abrir la arteria responsable del infarto al lisar el coágulo. A continuación, se trasladará al paciente para realizar la angioplastia.

Angina inestable

1. La administración de ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetario, es imprescindible.

2. La anticoagulación con heparina evita que la angina inestable se haga resistente al tratamiento médico. En la mayoría de los casos debe continuar su administración hasta que se realice una coronariografía y una angioplastia (con o sin endoprótesis o *stent*), o la revascularización quirúrgica. Si se retira la heparina, podría aparecer una angina resistente al tratamiento, pero esto no ocurre si el enfermo está tratado con ácido acetilsalíclico.

3. La perfusión intravenosa continua de nitroglicerina es, probablemente, desde el punto de vista farmacológico, la primera decisión que hay que tomar, regulando la dosis hasta hacer desaparecer la angina.

4. La adición de betabloqueantes o bloqueantes del calcio es el siguiente paso si se repite la an-

gina o si el paciente presenta hipertensión o taquicardia.

5. En la mayor parte de los casos, en la angioplastia inestable es necesario establecer el diagnóstico de la lesión coronaria, porque se trata de una situación «inestable», previa al infarto agudo de miocardio. Para ello se ha de determinar el nivel de riesgo, dependiendo de la duración y las características del dolor, así como de las alteraciones electrocardiográficas producidas. En los casos de riesgo elevado o intermedio, se iniciará tratamiento con inhibidores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas, que evitan el crecimiento del trombo plaquetario (tirofibán). A continuación, se realizará, en el mismo tiempo hospitalario, una coronariografía. Según los hallazgos, se practicará una

angioplastia trasluminal con o sin colocación de endoprótesis (*stent*). Si la estenosis coronaria no puede abordarse, deberá realizarse una revascularización coronaria quirúrgica. Cuando el nivel de riesgo sea bajo, se practicará una ergometría o prueba de esfuerzo. Esta prueba mide la capacidad funcional del corazón durante el esfuerzo. Si es positiva, es decir, si se aprecian signos clínicos o electrocardiográficos de isquemia, deberá realizarse la coronariografía. Cuando sea negativa, ésta podrá evitarse.

6. El clopidogrel, antiagregante plaquetario, suele asociarse después de la angioplastia y/o la colocación de la endoprótesis (*stent*), porque mejora los resultados.

Antihipertensores.

Vasodilatadores

periféricos.

Hipolipemiantes

ANTIHIPERTENSORES

Introducción

Más del 20 % de los adultos son hipertensos. Esta elevada cifra se calcula aceptando como hipertensa a toda aquella persona que presente unas cifras repetidas iguales o superiores a 140 y 90 mm Hg de tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

La hipertensión arterial es mayoritariamente esencial, es decir, se produce a lo largo de la vida sin una causa concreta conocida. Se sabe que es más frecuente cuando los padres han sufrido hipertensión y, por tanto, que existen factores genéticos predisponentes. Sin embargo, también se relaciona con una ingesta excesiva de sal, con la obesidad y con el consumo abusivo de alcohol. Junto a la hipertensión esencial existen otras causas de hipertensión: la enfermedad renal primaria, el uso de anticonceptivos, el feocromocitoma, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y la coartación aórtica, entre otros.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio y angina de pecho), junto a la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la diabetes. También es un importante factor de riesgo de accidentes cerebrovasculares. Además, es causa frecuente de insuficiencia cardíaca y renal y

de vasculopatía, como, por ejemplo, la retinopatía.

Es una enfermedad que, en su conjunto, comporta un buen pronóstico, aunque exige un tratamiento mantenido para poder controlar la tensión arterial. En la mayor parte de los casos cursa de forma asintomática y el tratamiento es prolongado, por lo que el grado de cumplimiento no supera el 50 %. Por otro lado, la hipertensión sin tratamiento presenta una elevada mortalidad y morbilidad, a causa de las complicaciones debidas a la afectación de los órganos ya mencionados.

Sin embargo, no todos los enfermos requieren tratamiento farmacológico. En la hipertensión leve y moderada, la enfermedad puede controlarse con tratamiento no farmacológico, dirigido a modificar el «estilo de vida» (dieta, alcohol, etc.).

Niveles de tratamiento

Durante algunas semanas deben repetirse frecuentemente las determinaciones de la tensión arterial para establecer si el paciente es verdaderamente hipertenso y en qué nivel se encuentra. En las recomendaciones del séptimo informe del *Joint National Committee* para la detección, la valoración y el tratamiento de la hipertensión (JNC-VII), se incluye un nivel de «prehipertensión», cuando la tensión arterial sistólica es superior a 120 mm Hg o la diastólica superior a 80 mm Hg, y se con-

Cuadro 26-1**NIVELES DE TENSIÓN ARTERIAL
(GRADOS DE HIPERTENSIÓN EN ADULTOS)**

mm Hg	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Tensión arterial normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión Nivel 1	140-159	90-99
Nivel 2	≥ 160	≥ 100

Si hay disparidad entre sistólica y diastólica, el nivel se determina por el valor más alto de los dos.

sistiera «hipertensión arterial» cuando los valores están por encima de 140 y 90 mm Hg (Cuadro 26-1).

Cuanto más elevado sea el valor de la tensión arterial, la afectación de los órganos y la presencia de factores de riesgo, más intenso deberá ser el tratamiento.

De acuerdo con los niveles señalados, el control de la hipertensión arterial puede conseguirse modificando el estilo de vida en la «prehipertensión».

Es difícil que pueda controlarse sin fármacos el primer nivel de hipertensión, pero puede intentarse la modificación del estilo de vida durante algunos meses, antes de iniciar el tratamiento si no se consigue el control de la HTA.

Cuando se clasifica al paciente dentro del nivel «prehipertensión», deberá iniciarse también tratamiento con fármacos si existe afectación orgánica (diabetes, insuficiencia renal proteinúrica, por ejemplo). En estos casos es más importante normalizar la tensión arterial, porque el riesgo cardiovascular se encuentra elevado.

Reducción de peso

Una reducción de 2-4 kg de peso influye sustancialmente en la normalización de la tensión arterial. En los pacientes obesos, la pérdida deberá ser mayor. Esta medida puede ser suficiente para el control absoluto de la enfermedad, o colaborar con eficacia en el control de la tensión arterial cuando se emplean antihipertensores. Una disminución de 10 kilos puede suponer una reducción de 5 a 20 mm Hg en la tensión arterial.

Dietă hiposódica

Se ha demostrado que existe una asociación entre la ingestión de sal y los niveles altos de tensión arterial. Si las cantidades ingeridas al día se reducen a 80-100 mmol, la tensión arterial desciende. Sin embargo, la dieta sin sal es de difícil cumplimiento, especialmente en nuestro país, donde los alimentos se sazonan excesivamente.

Tipo de dieta

Se recomienda una dieta pobre en grasas, con predominio de verduras, legumbres, aceite de oliva, pescado y una cantidad limitada de carne: lo que hoy se conoce como dieta mediterránea.

Disminución del consumo de alcohol

La ingestión excesiva de alcohol aumenta la tensión arterial y disminuye el cumplimiento de otras medidas, contribuyendo, además, a la obesidad. Sin embargo, la ingestión de dos vasos de vino o dos cervezas al día es una cantidad permisible e incluso beneficiosa.

Ejercicio físico

Un ejercicio moderado y regular, bien controlado, reduce el peso, la tensión arterial y el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Se recomienda realizar treinta minutos diarios de marcha a buen ritmo.

Supresión del tabaquismo

Este factor de riesgo, añadido a la **hipertensión**, aumenta apreciablemente la morbilidad. Sin

embargo, la supresión del tabaquismo no modifica directamente la evolución de la hipertensión.

Tratamiento farmacológico

La tensión arterial es el producto del gasto cardíaco por las resistencias vasculares periféricas (Fig. 26-1). Cuando las resistencias periféricas se elevan de forma mantenida, la tensión arterial aumenta; el enfermo se vuelve hipertenso.

Los fármacos antihipertensores actúan, por tanto, a través de dos mecanismos:

1. Disminución del gasto cardíaco, como sucede con los diuréticos o los betabloqueantes.
2. Reducción de las resistencias periféricas de los vasos, mecanismo habitual del resto de los antihipertensores.

Como ya se ha señalado, la HTA es una enfermedad crónica, y al no presentar síntomas, puede suceder que el paciente abandone el tratamiento. Por ello, debe advertirse del riesgo que implica la supresión del mismo.

Por otra parte, la selección de fármacos que puedan administrarse en una dosis única diaria facilita el cumplimiento del tratamiento.

Por tanto, las claves del éxito en el control de la hipertensión son la concienciación del paciente en cuanto a la naturaleza de la enfermedad, la modificación del estilo de vida, el establecimiento de la dosis única en el tratamiento farmacológico y el control periódico de la tensión arterial.

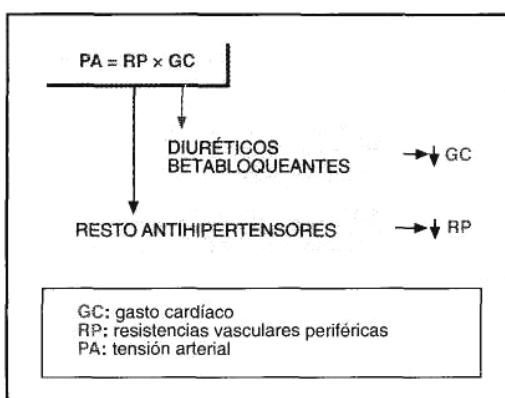


Fig. 26-1. Tratamiento farmacológico de la hipertensión. Mecanismo de acción.

Tratamiento inicial

El tratamiento farmacológico se inicia cuando las modificaciones en el estilo de vida han fracasado en el control de la tensión arterial. Dependiendo de los niveles de tensión, entre las 4 semanas y los 3 meses se inicia la administración de antihipertensores. Este criterio se aplica en la hipertensión leve. Cuando es grave, la modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico se establecen desde el principio, dado que la enfermedad no se va a controlar sin medicación y el riesgo es elevado.

El tratamiento farmacológico se inicia con monoterapia (Cuadro 26-2a). Se recomiendan las tiazidas (hidroclorotiazida o clortalidona), que se administrarán en dosis bajas, como está recomendado. La tensión arterial se controlará cada mes y se elevarán las dosis paulatinamente, según las cifras de tensión. No debe llegar a dosis altas, porque probablemente los efectos adversos serán relevantes. Si no llega a controlarse la tensión arterial, es razonable probar otro fármaco de distinto grupo, que puede resultar más eficaz en el determinado paciente. Se pueden utilizar secuencialmente, añadidos o sustituidos, en primer lugar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), en segundo lugar, los betabloqueantes y, en tercero, los antagonistas del calcio. Son los fármacos más eficaces y con menos efectos adversos.

No es infrecuente que la HTA moderada no se controle con el segundo fármaco probado. Puede entonces asociarse otro de primera línea, de los ya mencionados. El tratamiento combinado es una opción cada vez más utilizada. La combinación de una tiazida más otro fármaco en dosis bajas o moderadas tiene pocos efectos adversos y suele resultar eficaz. La adición del segundo fármaco debe hacerse precozmente. La asociación de dos fármacos permite, en la mayor parte de los casos, emplear dosis menores de cada uno de ellos, lo que disminuye los efectos adversos y mejora la tolerancia.

Como ya se ha señalado, se recomienda un tratamiento inicial con una tiazida en dosis bajas asociada a otro fármaco, de los ya mencionados, cuando la elevación de la tensión arterial es superior a 20 mm Hg de sistólica y más de 10 mm Hg de diastólica. Las tiazidas regulan la volemia (incluso, en dosis muy bajas) y potencian el efecto del fárma-

Cuadro 26-2A**ANTIHIPERTENSORES ORALES DE MANTENIMIENTO. TRATAMIENTO INICIAL**

GRUPO	FÁRMACOS	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS (mg/día)	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS GRAVES
Diuréticos	Tiazidas Hidroclorotiazida	Esidrex®	12.5-50	Disminuyen el volumen plasmático	Hipopotasemia Hiperglucemias
	Clortalidona	Higrotona®	12.5-50	A largo plazo disminuyen las resistencias periféricas	
	Ahorreadores de K Espiranolactona	Aldactone®	25-100	Inhibidor de aldosterona	Hiperpotasemia
	Amilorida + Hidroclorotiazida	Ameride®		Ahorrador de K + Tiazida	
	Triamtereno	Urocaudal®	100-200	Ahorrador de potasio	Hiperpotasemia, nefrolitiasis hiperglucemias
Betablockantes	Propranolol	Sumial®	40-480	Bloqueo de los receptores β del s. simpático	
	Oxprenolol	Trasicor®	80-480		
	Nadolol	Solgol®	80-240	Disminución de la renina	
	Atenolol	Tenormin®	50-100		
	Metoprolol	Lopresor®	100-400		
	Acebutolol	Sectral®	200-800		
	Celiprolol	Cardem®	200-400		
Alfabloqueantes y betabloqueantes	Bisoprolol	Emconcor®	2.5-10		
	Labetalol	Trandate®	200-800	Bloqueo α y β simpático	Semejantes al grupo anterior
Alfabloqueantes	Carvedilol	Coroprés®	12-25		
	Prazosina	Miniprés®	10-20	Bloqueo α simpático	
	Doxazosina	Carduran®	1-20		
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Terazosina	Deflox®	1-20		
	Captopril	Captén®	25-150	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I en II	Tos, eritema, pérdida del gusto, hiperpotasemia.
	Enalapril	Renitec®	2.5-40		Poco frecuente: angioedema, leucocitopenia
Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II	Benazepril	Cibacen®	10-40		
	Cilazapril	Inhibace®	2.5-5		
	Espirapril	Renormax®	3-6		
	Fosinopril	Fositens®	10-40		
	Lisinopril	Doneka®	5-40		
	Perindopril	Coversyl®	4-16		
	Quinapril	Acuprel®	10-40		
	Ramipril	Acovil®	1.25-10		
	Trandopril	Gopten®	0.5-4		
	Losartán	Cozaar®	50-100	Bloqueo de los receptores AT ₁ de la angiotensina II	Hiperpotasemia
	Valsartán	Diovan®	80-320		No producen los Angioedema
	Candesartán	Atacand®	4-8		
	Eprosartán	Teveten®	300-800		
Bloqueantes del calcio	Irbesartán	Aprovel®	150-300		
	Telmisartán	Micardis®	20-80		
	Olmesartán	Olmatee®	40-80		
	Verapamilo	Manidón®	90-480	Bloquean el flujo de calcio por canales lentos, disminuyendo la contracción de la fibra muscular lisa y cardiaca	Disminución de la contractilidad y la conducción (los dos primeros fármacos)
	Diltiazem	Masdil®	120-240		
	Nifedipino	Adalat®	30-120		
	Amlodipino	Norvas®	2.5-10		
	Felodipino	Fensel®	5-20		
	Lacidipino	Lacimen®	2-4		
	Lercadipino	Lercadip®	10-20		
	Nicardipino	Vasonase®	60-90		
	Nisoldipino	Syscor®	20-60		
	Nitrendipino	Baypresol®	10-20		
	Barnidipino	Libradin®	10-20		

co asociado. Alrededor del 85 % de los pacientes son controlados con tratamiento combinado.

Se han demostrado efectos aditivos con las siguientes asociaciones: tiazidas e IECA; IECA y antagonistas del calcio, betabloqueantes y antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas (nifedipino o de segunda generación). No se han demostrado efectos aditivos entre los IECA y los betabloqueantes, ni de las tiazidas con los antagonistas del calcio.

Actualmente se está comercializando la asociación de los fármacos anteriormente descritos en dosis bajas. Contrariamente a lo que parece lógico, estas asociaciones se emplean cada vez más como primer tratamiento, y son más cómodas para su cumplimiento.

Cuando no se consigue el control de la TA, a los dos meses puede añadirse un tercer fármaco de los ya mencionados o añadirse un vasodilatador directo (hidralazina) preferentemente, o agonistas α centrales (Cuadro 26-2b).

En resumen, si la HTA no se controla con el primer fármaco, la conducta a seguir sería:

1.º- Aumentar progresivamente la dosis de tiazidas. No debe llegarse a dosis altas.

2.º- Sustituir el primer fármaco por otro. Aumentar la dosis de la misma forma.

3.º- Añadir otro fármaco de distinto grupo al primero. Utilizar ambos en dosis más bajas, lo que evitará los efectos adversos.

4.º- Si todo esto no fuera suficiente, se añadirá un tercer agente.

Los fármacos del grupo de los vasodilatadores directos (hidralazina y minoxidilo), de los agonistas centrales a adrenérgicos (clonidina y metildopa) y de los antagonistas periféricos (guanetidina y reserpina) no se recomiendan para el tratamiento inicial porque presentan frecuentes y graves efectos secundarios, como se estudiará más adelante. Se trata únicamente de agentes suplementarios, que sólo se aplican en la hipertensión de difícil control.

Fármacos antihipertensores de mantenimiento

En el Cuadro 26-2b se muestran los fármacos de mantenimiento, y en el Cuadro 26-3 se resumen las ventajas y los inconvenientes de cada grupo.

Diuréticos

Al disminuir el volumen plasmático, reducen el retorno venoso y producen una disminución del

Cuadro 26-2B ANTIHIPERTENSORES ORALES DE MANTENIMIENTO. AGENTES SUPLEMENTARIOS					
GRUPO	FÁRMACOS	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS (mg/día)	MECANISMO DE ACCIÓN	EFEKTOS ADVERSOS GRAVES
Vasodilatadores directos	Hidralazina	Hydrapesc®	50-400	Vasodilatación directa arterial	Cefalea, taquicardia, síndrome lupoide
	Minoxidil	Loniten®	5-100		
Agonistas α adrenérgicos centrales	Clonidina	Catapresan®	0.2-1.2	Estimula α -2: activa neurona inhibidora simpática	Sequedad de boca muy frecuente, sedación, depresión, hipotensión ortostática
	Metildopa (en desuso)	Aldomet®	500-3000	Falso neurotransmisor: inhibe s. simpático	Muy frecuentes
Antagonistas periféricos adrenérgicos	Guanetedina (en desuso)	No comerc.	10-150	Falso transmisor de la neurona adrenérgica periférica	Sedación, depresión, hipotensión ortostática, diarrea
	Reserpina (en desuso)	No comerc.	0.05-0.5	Depresión del transmisor simpático	Muy frecuentes

Cuadros 26a y b: Modificado de The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). JAMA, 2003; 289:2560.

Cuadro 26-3**ANTIHIPERTENSORES DE MANTENIMIENTO
(VENTAJAS E INCONVENIENTES)**

FÁRMACOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Diuréticos tiazídicos	Potencian el efecto de los inhibidores de la ECA Evitan la retención de líquido	Hipopotasemia, hiperglucemias, hipercolesterolemia, hiperuricemia
Diuréticos ahorradores de potasio	La amilorida asociada a tiazida tiene pocos efectos adversos	Hiperpotasemia con los inhibidores de la ECA
Betabloqueantes	Dosis única diaria (algunos) No retención de líquido Reducen la ansiedad Antianginosos Protección tras infarto de miocardio Antiarrítmicos	Broncoespasmo, hipoglucemias, insuficiencia cardíaca, fatiga
Inhibidores de la ECA	Protección renal Una dosis diaria (la mayoría)	Tos, pérdida del gusto, hipotensión, hiperpotasemia
Bloqueantes de la angiotensina	No producen tos Una dosis diaria (la mayoría)	Hiperpotasemia
Antagonistas del calcio		
Nifedipino y 2.^a generación	Antianginoso Asociación a betabloqueantes sin riesgo	Cefalea, sofocos, edema maleolar
Verapamilo	Antianginoso Antiarrítmico	Cefalea, estreñimiento, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca
Diltiazem	Antianginoso Antiarrítmico	Cefalea, bradicardia, bloqueo AV
Alfabloqueantes	No producen sedación ni sequedad de boca Útil en la hipertrofia prostática	Hipotensión primera dosis, laxitud Tolerancia
Vasodilatadores directos		
Hidralazina	Aumenta el gasto cardíaco Aumenta el flujo renal	Taquicardia refleja, síndrome lupoide
Minoxidil	Una dosis diaria Gran potencia Eficaz en la insuficiencia renal	Retención de líquido Estimulación simpática refleja Hirsutismo

gasto cardíaco. A largo plazo, también reducen las resistencias periféricas.

Constituyen la primera opción actualmente en el tratamiento de la hipertensión. Por otro lado, como algunos de los fármacos antihipertensores producen retención de sodio y agua, la adición de un diurético es beneficiosa. En general, la asociación de este fármaco con otro antihipertensor potencia el efecto; algunos son más adecuados, como por ejemplo los inhibidores de la ECA, porque reducen los niveles de renina que el diurético eleva al aumentar la eliminación de sodio.

Se recomiendan los fármacos del grupo de las tiazidas en dosis bajas, particularmente cuando existe edema y en los pacientes ancianos.

Betablockantes adrenérgicos

Muy utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, se describen en el Capítulo 10. Entre estos fármacos destaca el labetalol (como fármaco antihipertensor), y el carvedilol por ser, además, alfabloqueantes.

El esmolol, de corta duración, se emplea por vía intravenosa en la crisis hipertensiva.

Están particularmente indicados cuando, además, el enfermo tiene taquicardia, o disfunción cardíaca diastólica o enfermedad coronaria previa. Pueden asociarse a los IECA.

No deben emplearse en el asma, la BNCO, el bloqueo AV y la enfermedad vascular periférica.

Alfabloqueantes

Producen el bloqueo de los receptores simpáticos α, causando una vasodilatación mixta (de arterias y venas). No se produce apenas taquicardia por acción refleja. Se emplean como mantenimiento en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca (Cap. 27).

Tienen pocos efectos secundarios, aunque producen hipotensión ortostática con episodios sincópales en la primera dosis, desapareciendo este efecto en las siguientes. Por esta razón, suele administrarse una dosis de prueba por la noche. También causan debilidad, cefalea, mareo y palpitaciones. Con el tratamiento prolongado puede producirse tolerancia, probablemente relacionada con la retención de líquidos. Esto obliga a elevar

la dosis o a añadir un diurético. Parece aumentar el riesgo de fallo cardíaco.

La doxazosina produce menos efectos adversos y puede estar indicada como primera opción cuando el enfermo presenta hipertrofia prostática benigna sintomática, porque la mejora.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Son fármacos que inhiben la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II, por lo que anulan el efecto hipertensor de la misma y reducen la producción de aldosterona.

Son potentes antihipertensores; especialmente, en los casos de hipertensión con renina elevada, el efecto hipotensor puede ser brusco.

En dosis bajas, se emplean también para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Cap. 27), porque reducen tanto la poscarga como la precarga. También han demostrado ser eficaces a la hora de mejorar los fenómenos de «remodelación» (modificaciones estructurales de la pared del corazón) después del infarto de miocardio. También reducen la hipertrofia ventricular izquierda.

Entre los efectos adversos de estos fármacos, se encuentran la urticaria y el angioedema. Por otro lado, se ha descrito la aparición de neutropenia, agranulocitosis, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Sin embargo, los efectos secundarios son muy poco frecuentes, y prácticamente se limitan a la presencia de tos irritativa persistente, que aparece en más del 20 % de los casos; generalmente, en estos casos la administración del fármaco debe suspenderse.

No tienen contraindicaciones, excepto la estenosis bilateral de la arteria renal. Por tanto, con mínimos efectos secundarios, sin afectar al perfil lipídico, con escasas contraindicaciones y gran eficacia (incluso con renina baja), se trata de un grupo de fármacos de primera elección.

El primer fármaco que se empleó fue el captopril, y posteriormente el enalapril, de acción más prolongada (Cuadro 26-4). Otros diez fármacos forman también parte del grupo; sólo difieren en la duración y el tiempo de aparición del efecto: son de acción más prolongada, por lo que resultan adecuados para el tratamiento a largo plazo.

Cuadro 26-4**FARMACOCINÉTICA DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II**

INHIBIDORES DE LA ECA	SEMIVIDA (horas)	INICIO EFECTO (minutos)	DURACIÓN EFECTO (horas)	NÚMERO DOSIS (días)
Captopril	2	60-90	6-12	3
Enalapril	5	60	12-24	1-2
Benzazepril	15	30	6-12	1-2
Cilazapril	45	60	24	1
Espirapril	12	45	24	1
Fosinopril	12	60	24	1
Lisinopril	12	60	24	1
Perindopril	25	60	24	1
Quinapril	20	60	24	1
Ramipril	10	90	24	1
Trandzapril	20	90	48	1

El captopril puede emplearse en la crisis hipertensiva al ser el de acción más rápida. Se administra por vía oral o sublingual; sin embargo, el más adecuado es el enalaprilato, metabolito del enalapril, de administración intravenosa.

Como ya se ha comentado, resulta beneficiosa la asociación con tiazidas, pero también con β -bloqueantes y antagonistas del calcio. Aunque se emplean para cualquier tipo de hipertensión, están particularmente indicados en la renovascular, ya que cursa con renina elevada. También son muy adecuados en la insuficiencia cardíaca o la hipertrofia ventricular, con infarto de miocardio previo, y en la insuficiencia renal crónica proteinurica.

Bloqueantes de los receptores ATI de la angiotensina II

Son bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ATI). Producen hipotensión progresiva y no

causan taquicardia, igual que los del grupo anterior (Cuadro 26-2).

Los efectos adversos son muy escasos. Las indicaciones y contraindicaciones son las mismas que las de los anteriores fármacos; son, por tanto, una buena alternativa, porque no producen los irritativa, urticaria ni angioedema. No deben emplearse en las embarazadas.

El primer fármaco utilizado fue el Losartán.

Bloqueantes de los canales del calcio o antagonistas del calcio

Este grupo de fármacos se describe también en el Capítulo 25.

Bloquean los canales del calcio, disminuyen la concentración de éste en el citoplasma, y causan vasodilatación arterial y venosa.

Como grupo, se han mostrado eficaces en el tratamiento de la hipertensión, pero no constituy-

yen la primera elección recomendada. El verapamilo y el diltiazem se emplean también como antiarrítmicos y antianginosos. El nifedipino y todos los fármacos denominados de segunda generación pertenecen al grupo de las dihidropiridinas, y son los más utilizados en la hipertensión arterial (Cuadros 26-3 y 26-4). No producen hiperlipidemia.

Los bloqueantes de segunda generación tienen la ventaja de que todos pueden administrarse en dosis única, excepto el nicardipino, que, como el nifedipino, se administra en tres dosis, y dos en preparación retardada.

En el tratamiento de la crisis hipertensiva, el nicardipino se emplea por vía intravenosa, y el nifedipino por vía oral o sublingual.

Los efectos adversos del verapamilo y el diltiazem se describen en el Capítulo 25. Las dihidropiridinas tienen algunos efectos adversos: cefalea, sofoco, edema maleolar y taquicardia.

Cuando la hipertensión va asociada a cardiopatía isquémica con angina de pecho, suelen emplearse el verapamilo y el diltiazem, porque son antianginosos pero no causan taquicardia refleja, como ocurre con el nifedipino. También están indicados cuando el paciente hipertenso presenta taquicardia supraventricular, jaquecas o disfunción cardíaca diastólica. Ambos tienen un efecto inotrópico negativo, importante cuando el paciente padece una insuficiencia cardíaca. El estreñimiento que causa el verapamilo es un inconveniente.

La asociación con los betabloqueantes sólo parece adecuada en el caso de las dihidropiridinas. El diltiazem, y más el verapamilo, sumarían su efecto inotrópico negativo al del betabloqueante.

Vasodilatadores directos

Hidralazina

Produce vasodilatación por su acción directa sobre el músculo liso. Su efecto es exclusivo sobre las arteriolas. Como consecuencia de la reducción de la tensión arterial se produce una taquicardia refleja por estimulación simpática. Para evitar este efecto indeseable, se puede asociar a los betabloqueantes.

Es útil en las crisis hipertensivas con elevaciones de tensión moderadas, administrada por vía intramuscular o intravenosa. También se emplea en la hipertensión con insuficiencia renal porque aumenta el flujo plasmático renal. Es uno de los fármacos de elección en la eclampsia.

Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea y la taquicardia (puede precipitar la angina de pecho en la cardiopatía isquémica). También es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y mal sabor de boca. Si las dosis son altas, puede producirse un síndrome semejante al lupus eritematoso.

Si se usa de forma prolongada, produce retención de líquidos, por lo que se recomienda la asociación de un diurético.

Minoxidil

Es un potente antihipertensor que se mantiene en reserva para cuando otros fracasan. Parecido a la hidralazina, produce una importante retención de sodio y agua, así como taquicardia refleja. Además, tiene el inconveniente de causar hipertricosis (se ha empleado, por vía tópica, para el tratamiento de la alopecia).

Agonistas centrales de los receptores simpáticos α_2

α -Metildopa

Reduce la actividad simpática por acción central; también tiene cierto efecto periférico (se metaboliza a un falso transmisor, la alfametilnoradrenalina). Causa sedación y somnolencia, hipotensión ortostática y sequedad de boca. Puede producir anemia hemolítica y galactorrea, aunque no es frecuente.

Clonidina

Produce la estimulación central de los receptores α_2 , con lo que disminuye la actividad simpática. No produce hipotensión ortostática, pero sí sedación y sequedad de boca. La interrupción brusca puede causar un efecto rebote.

No debe asociarse a la guanetidina, porque el efecto se invierte, produciendo hipertensión.

Se emplea en la deshabituación de los pacientes drogadictos.

Antagonistas de la neurona adrenérgica periférica

Guanetidina

Vacía los depósitos de noradrenalina en la terminación nerviosa, causando vasodilatación. También, al reducir la precarga, disminuye el gasto cardíaco. Posteriormente, la retención de líquido atenúa estos efectos. Tiene una gran cantidad de efectos secundarios, por lo que sólo se utiliza cuando otros muchos antihipertensores y sus asociaciones han fracasado. Entre otros efectos adversos puede producir diarrea y bradicardia, por su efecto vagal predominante, e hipotensión, debilidad y, la ya mencionada, retención de sodio y agua. Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y la clonidina invierten el efecto de este fármaco.

Reserpina

Causa vasodilatación por depleción de los depósitos de noradrenalina en la terminación nerviosa, tanto centrales como periféricos.

Por su acción central puede causar somnolencia, intensa depresión y síndrome extrapiramidal; también disminuye la libido y produce galactorrea. Es de acción prolongada y su efecto es acumulativo, por lo que su dosificación resulta difícil.

Fármacos para el tratamiento de la crisis hipertensiva

Se describen en el Cuadro 26-5. En este apartado se mencionan los que no están incluidos en los grupos de antihipertensores de mantenimiento.

Nitroprusiato sódico

Es un potente vasodilatador mixto o equilibrado (dilata tanto las arterias como las venas), que actúa directamente sobre los vasos. Disminuye las resistencias periféricas con una notable reducción de la tensión arterial. Si se emplea en dosis bajas, la tensión arterial desciende poco, pero reduce la poscarga, mejorando el gasto cardíaco. Además, por vasodilatación venosa, disminuye el retorno venoso y la precarga, mejorando la congestión pulmonar. Por estas dos razones, puede emplearse también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de la crisis hipertensiva, por su gran potencia y acción inmediata. Al ser de acción muy corta, debe emplearse en perfusión continua. Lejos de ser un inconveniente, este modo de administración permite contrarrestar con rapidez su principal efecto secundario, la hipotensión; ésta aparece por exceso de dosis, pero cinco minutos después de interrumpida la infusión, la tensión arterial vuelve a sus valores anteriores. Dada su potencia, debe administrarse con una estrecha monitorización, modificándose la dosis en función de la respuesta, es decir, de la tensión arterial alcanzada.

Además de hipotensión, produce, como efectos adversos, cefalea y sensación de sofoco. Por otra parte, el nitroprusiato se metaboliza a cianuro y, sobre todo, a tiocianato. Si la perfusión se mantiene durante un tiempo no superior a tres días, los niveles de estos metabolitos no son significativos y no producen toxicidad. Pero si la duración es mayor, si las dosis son muy altas o, sobre todo, si el paciente presenta insuficiencia renal (el tiocianato se elimina por el riñón) o insuficiencia hepática (el cianuro se metaboliza a tiocianato en el hígado), causa toxicidad. Cuando esto ocurre, aparece metahemoglobinemía, delirio, trastornos mentales y espasmos musculares.

La solución de nitroprusiato es inestable, por lo que debe protegerse de la luz con papel de estafano, y debe sustituirse cada cuatro horas o cuando la solución presente un cierto tinte marrón.

Nitroglicerina

Se describe entre los fármacos antianginosos (Cap. 25), porque el *angor* es su indicación principal. Se emplea también para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, porque como vasodilatador predominantemente venoso, reduce la precarga y mejora el edema pulmonar. Como antihipertensor no es muy potente, por su escaso efecto vasodilatador arterial. Sin embargo, se utiliza en las crisis hipertensivas asociadas a angina inestable o infarto agudo de miocardio. Se administra por vía intravenosa en perfusión continua, permitiendo una reducción gradual de la tensión arterial.

En el Cuadro 26-6 se indica el predominio vasodilatador (arterial o venoso) de algunos fármacos antihipertensores.

Cuadro 26-5**ANTIHIPERTENSORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS HIPERTENSIVA**

VÍA PARENTERAL	DOSIS INICIALES	INICIO ACCIÓN	DURACIÓN	EFEKTOS ADVERSOS*	INDICACIONES ESPECIALES
Nitroprusiato (Nipride®)	0.25-10 µg/kg/min IV	Segundos	1 minuto	Náuseas, vómitos, fasciculaciones. En tratamiento prolongado: intoxicación por tiocianato y cianuro	Cuidadosa monitorización por riesgo de hipotensión. Para la mayor parte de las crisis hipertensivas
Nitroglicerina (Solinitrina®)	5-100 µg/min IV	4 minutos	4 minutos	Cefalea, vómitos, taquicardia. Tolerancia con uso prolongado	Enfermedad coronaria
Diazóxido (Hyperstat®)	50-100 mg embolada IV	3 minutos	9 horas	Náuseas, taquicardia, angina, sofoco	No se emplea
Hidralazina (Hydrapres®)	10-20 mg IV 10-50 mg IM	15 minutos 25 minutos	6 horas	Taquicardia, sofoco, cefalea, angina	Eclampsia
Labetalol (Trandate®)	10-60 mg embolada IV	5 minutos	5 horas	Vómitos, quemazón de garganta, náuseas, vértigo, daño hepático. Bloqueo AV. Insuf. cardíaca, broncoconstricción	Para la mayor parte de las crisis hipertensivas, excepto con insuficiencia cardíaca
Enalaprilato (Renitec®)	1.25-5 mg/6 h IV	20 minutos	6 horas	Brusca hipotensión si renina elevada. Respuesta variable	Con insuficiencia cardíaca izquierda
Esmolol (Brevibloc®)	200-500 µg/kg/min IV en 4 minutos. Luego, 50-300 µg/kg/min IV	1 minuto	15 minutos	Hipotensión, náuseas	Disección aórtica
Nicardipino (Nerdipina®)	2-10 mg/h IV	5 minutos	2 horas	Taquicardia, cefalea, sofoco	En la mayoría de las crisis hipertensivas, excepto con isquemia miocárdica e insuf. cardíaca

Cuadro 26-5 (Cont.) ANTIHIPERTENSORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS HIPERTENSIVA					
VÍA PARENTERAL	DOSIS INICIALES	INICIO ACCIÓN	DURACIÓN	EFEKTOS ADVERSOS*	INDICACIONES ESPECIALES
Urapidilo (Elgadil®)	25-50 mg IV. Puede repetirse. Luego, 9-30 mg/h IV, en perfusión continua	1 minuto	5 minutos	Extrasistolia, bradicardia, palpitaciones, angina, vértigo, cefalea	En la mayor parte de las crisis hipertensivas. No en estenosis aórtica
VÍA ORAL					
Nifedipino (Adala®)	10 mg oral	10 minutos		Sofoco, cefalea, edema maleolar	Riesgo hipotensión brusca por vía sublingual
Captopril (Capotén®)	12.5 mg oral	20 minutos		Tos, eritema, hiperpotasemia, pérdida del sabor	Riesgo hipotensión brusca por vía sublingual

* Todos los fármacos pueden producir hipotensión.

Modificado de The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). JAMA, 2003; 289:2560.

Nicardipino

Perteneciente al grupo de los calcioantagonistas (dihidropiridinas), está comercializado para su administración por vía intravenosa y su efecto es exclusivamente vasodilatador arterial. Resulta eficaz en la crisis hipertensiva. Los efectos adversos son semejantes a los de su grupo.

Nifedipino

Del mismo grupo que el anterior, se emplea por vía sublingual para tratar las crisis hipertensivas moderadas. Por su rápida absorción puede produ-

cirse hipotensión brusca. Este efecto no se produce administrándolo por vía oral.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El enalaprilato se emplea por vía intravenosa. Puede producir descenso brusco de la tensión arterial. El captopril puede emplearse por vía oral o sublingual para las crisis de moderada intensidad.

Diazóxido

Es un potente diurético que se administra en em-

Cuadro 26-6 VASODILATADORES (PREDOMINIO)

ARTERIA	MIXTOS O EQUILIBRADOS	VENOSOS
Hidralazina	Nitroprusiato	Nitroglicerina
Minoxidil	Alfabloqueantes	
Nifedipino	Inhibidores de la ECA	

bolada, en 30 segundos. Produce una rápida normalización de la tensión arterial. Su efecto es directo sobre las arteriolas, pero no sobre las venas. Se usa en las crisis hipertensivas, pero puede producir hipotensión grave; también hiperglucemia y retención de sodio y agua, por lo que se recomienda la administración conjunta de un diurético. En la actualidad, no se emplea.

Urapidilo

De reciente comercialización, se emplea por vía intravenosa, en perfusión continua, en la crisis hipertensiva. Es muy eficaz. Bloquea los receptores simpáticos y serotonínicos.

Puede causar extrasistolia e importante bradicardia; también, cefalea y opresión torácica. Asimismo, puede provocar arritmias y angina debidas a una reducción excesivamente rápida de la tensión arterial.

Tratamiento de la crisis hipertensiva

Si las elevaciones de tensión son moderadas, pero la situación clínica del enfermo exige una rápida reducción de la tensión arterial, suele emplearse nifedipino o captopril, por vía sublingual u oral, que reducen la presión arterial un 20 % en 20 minutos. El captopril es especialmente útil en la crisis hipertensiva con edema agudo de pulmón por fallo ventricular izquierdo. Debe controlarse frecuentemente la tensión arterial porque puede producirse hipotensión.

En general, la vía de administración suele ser la intravenosa, por ejemplo, la hidralazina, aunque ésta tiene el inconveniente de producir taquicardia. El labetalol no la produce, y puede emplearse en pacientes con angina o infarto agudo de miocardio. Es, además, un excelente fármaco que sirve en cualquier crisis hipertensiva. El urapidilo, aunque de introducción relativamente reciente, ha demostrado ser también muy eficaz, aunque la crisis sea grave.

Si las elevaciones de tensión son importantes, suele emplearse el nitroprusiato, aunque precisa una cuidadosa vigilancia para evitar la hipotensión.

La nitroglicerina en perfusión continua es una alternativa frecuentemente empleada en las crisis hipertensivas de pacientes con infarto agudo de miocardio o angina inestable, aunque es menos

eficaz por ser un vasodilatador predominantemente venoso.

El diazóxido no se utiliza actualmente, debido al riesgo de causar hipotensión.

Intervalo para la normalización de la tensión arterial en la crisis hipertensiva

La tensión arterial debe normalizarse, en la medida de lo posible, con cierta lentitud, para permitir la readaptación o normalización de los mecanismos de autorregulación de los órganos. Se ha descrito la producción de infarto cerebral por hipotensión debida a sobredosis de fármacos.

Sin embargo, se recomienda que la disminución de la tensión arterial sea relativamente rápida si el enfermo presenta encefalopatía o edema agudo de pulmón. Si la crisis hipertensiva se acompaña de insuficiencia renal, la reducción debe hacerse en una hora. Si el enfermo sólo presenta crisis hipertensiva, el descenso puede realizarse en varias horas. No es recomendable que la tensión arterial descienda inicialmente por debajo de 90-100 mm Hg de tensión diastólica.

VASODILATADORES PERIFÉRICOS Y CEREBRALES

Los denominados vasodilatadores periféricos se emplean para tratar los fenómenos de vasoespasmo en el curso de enfermedades arterioescleróticas. Sin embargo, parece que estos fármacos producen un fenómeno de secuestro del flujo sanguíneo de las áreas isquémicas en favor de las no isquémicas. Es decir, producen vasodilatación en vasos no afectados, pero no son eficaces en los vasos alterados por la enfermedad, reduciendo todavía más el flujo de las áreas isquémicas, son por tanto, contraproducentes. Además, algunos de los fármacos disponibles tienen importantes efectos secundarios que desaconsejan su utilización.

Por otra parte, los metabolitos producidos en áreas isquémicas causan una vasodilatación local máxima, por lo que los vasodilatadores son inútiles.

Tal vez, como excepción, los antagonistas del calcio puedan ser eficaces en la enfermedad de Raynaud, y las prostaglandinas en la enfermedad isquémica periférica.

Respecto a los vasodilatadores cerebrales, el razonamiento es el mismo. No existen estudios comparativos controlados en relación con los vasodilatadores cerebrales, ni se ha podido demostrar que alguno de los fármacos empleados mejore la evolución de la enfermedad y la calidad de vida de los enfermos. Por esta razón, las publicaciones médicas desaconsejan su empleo.

Tan sólo se ha demostrado cierta eficacia con algún antagonista del calcio, que no se clasifica dentro de los vasodilatadores periféricos o cerebrales: el nimodipino parece que es eficaz en los pacientes con vasoespasmo secundario a aneurismas cerebrales y que presentan hemorragia subaracnoidea, y el nicaldipino se ha utilizado para el tratamiento del vasoespasmo que produce la migraña.

En todo caso, son indicaciones muy concretas, no pudiéndose generalizar su uso para cualquier enfermedad cerebrovascular.

HIPOLIPEMIANTES

Introducción

La hiperlipidemia, especialmente la hipercolesterolemia, es uno de los factores de riesgo en la producción de aterosclerosis. La cifra ideal de colesterol plasmático total está por debajo de los 200 mg/dL. Valores superiores se relacionan con la aparición de enfermedades cardiovasculares, entre

ellas la cardiopatía isquémica (Cuadro 26-7). El colesterol total está compuesto por las HDL-colesterol (*high density lipoprotein*), o lipoproteínas de alta densidad unidas al colesterol, que tienen efecto protector, ya que si sus valores se encuentran por encima de los normales parecen reducir o evitar el desarrollo de arteriosclerosis. El otro componente son las LDL-colesterol (*low density lipoprotein*), o lipoproteínas de baja densidad. Esta fracción del colesterol cuando está elevada es la responsable de la producción de aterosclerosis. En general, se aconseja mantener su valor por debajo de 130 mg/dL. Pero para establecer las recomendaciones adecuadas en cada caso, es preciso considerar los factores de riesgo cardiovascular en cada paciente y si ha padecido enfermedad coronaria o vascular. Con estos datos, se entiende como «prevención primaria» la que se realiza en personas sin enfermedad previa, con o sin factores de riesgo cardiovascular. La «prevención secundaria» es la que se inicia después de haberse presentado una enfermedad coronaria o cardiovascular. La prevención primaria con factores de riesgo, así como la secundaria, exigen niveles más bajos de LDL-colesterol (Cuadro 26-8).

Hoy en día es evidente el beneficio clínico de la reducción de los niveles de colesterol plasmático en la incidencia de cardiopatía isquémica, mediante una dieta adecuada y tratamiento farmacológico. Recientes estudios sobre prevención

Cuadro 26-7

VALORES DE COLESTEROL, LDL Y HDL-COLESTEROL, EN RELACIÓN AL RIESGO CARDIOVASCULAR

(mg/dL)	DESEABLE	NORMAL-ALTO	ALTO		
Colesterol total	<200	200-239	>240		
(mg/dL)	ÓPTIMO	CASI ÓPTIMO	LIGERAMENTE ALTO	ALTO	MUY ALTO
LDL-Colesterol (Lipoproteínas de baja densidad-colesterol)	<100	100-129	130-159	160-189	>190
(mg/dL)	NIVEL ALTO (PROTECTOR)		NIVEL BAJO		
LDL-Colesterol (Lipoproteínas de alta densidad-colesterol)	>50		<40		

Cuadro 26-8**RECOMENDACIONES SOBRE LOS NIVELES ADECUADOS DE COLESTEROL EN PLASMA**

En prevención primaria con uno o ningún factor de riesgo	< 160 mg/dL
En prevención primaria con dos o más factores de riesgo	< 130 mg/dL
En prevención primaria con diabetes, enfermedad carotídea sintomática, enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal o múltiples factores (*) de más de 10 años, que causen riesgo de cardiopatía isquémica > 20%	< 100 mg/dL
En prevención secundaria	< 100 mg

(*) Factores de riesgo cardíaco: tabaco, hipertensión, HDL-colesterol bajo, historia familiar de cardiopatía isquémica, edad mayor de 50 años.

secundaria han puesto de relieve que cuanto más bajos sean los niveles plasmáticos de LDL-colesterol, mayor es también el beneficio sobre variables como la muerte, el infarto agudo de miocardio, la angina inestable y el ictus, (Fig. 26-2).

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, el paciente debe someterse a una dieta específica. Si al cabo de algunos meses ésta no es eficaz, se deben asociar fármacos hipolipemiantes, dependiendo del tipo de hiperlipidemia que presente. Otros autores recomiendan iniciar la dieta junto con el tratamiento farmacológico, sobre todo en la prevención secundaria o cuando el número de factores de riesgo sea elevado.

Las recomendaciones dietéticas para reducir la hiperlipidemia incluyen un máximo del 30 % de las calorías en forma de grasa, contenido de colesterol inferior a 300 mg/dL, y menos de un 7

% de grasas saturadas. Los «lúcidos deben ser complejos (frutas, vegetales, etc.), la cantidad de proteínas del 15 %, y el aporte de fibra, elevado (20-30 g/24 h). Con niveles muy altos de colesterol y triglicéridos, la reducción en la dieta de grasas (<20 %) y colesterol (< 150) debe ser mayor. Además, es necesario reducir peso hasta alcanzar el ideal y realizar una actividad física moderada.

Se recomienda el aceite de oliva (ácido oleico) y los aceites de pescado (serie omega-3). Debe aumentarse la proporción de ácidos grasos no saturados sobre la de saturados (que aumentan el colesterol). El conjunto de las recomendaciones dietéticas se define como la «dieta mediterránea» (consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales con fibra, pescados y restricción de carnes).

Fármacos (Cuadros 26-9 y 26-10)**Resinas de intercambio iónico**

Las resinas de intercambio iónico no son absorbibles y secuestran las sales biliares en el intestino. El hígado emplea entonces el colesterol para compensar las pérdidas de sales biliares, disminuyendo los niveles plasmáticos del mismo.

Producen frecuentemente dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia y náuseas. Alteran la absorción de fármacos y vitaminas, por lo que su administración de éstos debe distanciarse.

La colestiramina, el colestipol, el filicol y el detaxtrano pertenecen a este grupo. No se dispone de mucha experiencia clínica con los dos últimos.

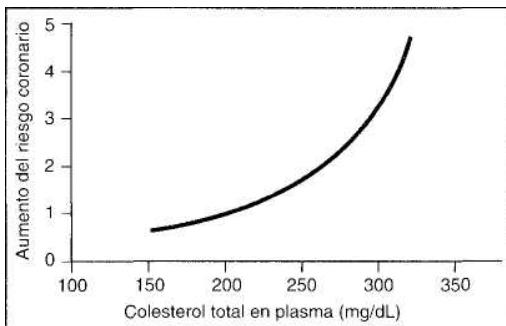


Fig. 26-2. Incremento progresivo del riesgo cardiovascular con las elevaciones del colesterol plasmático.

Cuadro 26-9

PORCENTAJE DE MODIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS CON LOS DISTINTOS GRUPOS DE HIPOLIPEMIANTES

	LDL-COLESTEROL	HDL-COLESTEROL	TGL
A. nicotínico	-20%	+20%	-30%
Estatinas	-20 a -60%	+10%	-50%
Fibratos	-10%	+20%	-50%

Ácido nicotínico

Reduce el colesterol unido a las LDL y aumenta el colesterol unido a las HDL, alterando la síntesis hepática.

Son frecuentes los efectos adversos, como el sofoco por vasodilatación cutánea (efecto en el que interviene la liberación de prostaglandinas), que se reduce con el tiempo y con ayuda del ácido acetilsalicílico. Otros efectos son mareos, palpilaciones, prurito, molestias gastrointestinales (diarrea entre ellas). Con el uso de este fármaco se ha demostrado una disminución de la mortalidad

en los pacientes que habían sufrido anteriormente un infarto de miocardio, pero su uso se ve limitado por sus efectos adversos.

Fibratos

Reducen los triglicéridos (TGL) y el colesterol (la fracción VLDL o, lipoproteínas de muy baja densidad), por activación de la enzima lipoproteinlipasa, que activa la lipólisis y elimina los lípidos del plasma. Se emplean en la hipertrigliceridemia grave.

Son frecuentes las molestias abdominales, los dolores musculares, la disminución de la libido y la litiasis biliar (depósitos de colesterol). El bezafibrato, el binifibrato, el fenofibrato y el gemfibrozilo son fármacos de este grupo. No se ha demostrado prevención de la enfermedad cardiovascular con ninguno de ellos.

Cuadro 26-10

DOSIS HABITUALES DIARIAS DE LOS HIPOLIPEMIANTES

Resinas intercambiadoras de aniones

— Colestipol (Colestid®)	10 g
— Colestiramina (Resincolestiramina®)	8 g
— Detaxano (Dexide®)	3 g
— Filicolo (Efensol®)	8 g
— Ácido nicotínico (Ácido nicotínico®)	2-3 g

Fibratos

— Bezafibrato (Euliptol®)	400 mg
— Binifibrato (Biniwas®)	1.8 g
— Fenofibrato (Liparison®)	200 mg
— Gemfibrozilo (Gemfibrozilo®)	1200 mg

Estatinas

— Atorvastatina (Cardyl®)	20 mg
— Fluvastatina (Lescol®)	40-80 mg
— Lovastatina (Lovastatina®)	40 mg
— Pravastatina (Lipemol®)	40 mg
— Simvastatina (Simvastatina®)	20 mg
— Rosuvastatina	20 mg
— Ezetimibe	10 mg

Estatinas

(atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina)

Son inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima-A (HMGCoA) reductasa. Disminuyen la síntesis de las LDL e incrementan las HDL. También reducen los niveles de triglicéridos (TGL). El efecto adverso más frecuente es la cefalea y, en segundo lugar, las molestias gastrointestinales (meteoreísmo, flatulencia, diarrea, estreñimiento), semejantes a las provocadas por los anteriores. Es frecuente la producción de mialgias y, en menor proporción, miositis y rabdomiolisis, que se confirman con la determinación en sangre de la enzima creatina cinasa (CK). La pravastatina y la fluvastatina parecen ser las que producen menor afectación muscular.

Pueden producir afectación hepática con elevación transitoria de las transaminasas. El fármaco debería suspenderse si dichas enzimas se elevan por encima de tres veces su valor normal. Están contraindicadas en la enfermedad hepática y en las mujeres en edad fértil.

Sólo los fármacos de este grupo han demostrado una disminución de la mortalidad en preventión primaria y secundaria (alguno de ellos con seguimientos de diez años, como la simvastatina y la lovastatina).

En cuanto al grado de eficacia, parece que la atorvastatina, primero, y la simvastatina, después, son los que más reducen los niveles de LDL-colesterol. La rosuvastatina, una nueva estatina no comercializada en nuestro país, parece incluso más potente, pero se dispone de poca información clínica.

Los fármacos se administran generalmente en una dosis por la noche. Los incrementos en la dosis deben ser paulatinos. Deben determinarse los lípidos en plasma, para comprobar el grado de eficacia, y hacer controles de CK. y transaminasas, para comprobar que no existe afectación muscular ni hepática.

Ezetimibe

Es el primer inhibidor de la absorción del colesterol, por un mecanismo diferente al de las resi-

nas. Además, no afecta a la absorción de los TGL y las vitaminas liposolubles.

Su mayor utilidad está en la asociación con estatinas. Al aumentar la eficacia, se puede reducir la dosis de la estatina.

Administrado solo, no produce afectación hepática ni muscular. Asociado a estatinas, la afectación hepática es ligeramente superior. Se recomienda un control periódico de las transaminasas.

Fármacos cardiovasculares hiperlipemiantes

Determinados fármacos del grupo cardiovascular pueden elevar los niveles de lípidos plasmáticos, en concreto los betabloqueantes y los diuréticos. Como los enfermos con patología cardiovascular presentan hiperlipidemias con frecuencia, deberían evitarse esos fármacos en la medida de lo posible. Los que parecen tener menos efectos en los niveles de lípidos plasmáticos, especialmente el colcsterol, son los inhibidores de la ECA, los antagonistas del calcio, el labetalol y los alfabloqueantes, como la prazosina. En la medida de lo posible, y dependiendo de las indicaciones, aquéllos deberían sustituirse por éstos.

Farmacología de la insuficiencia cardíaca y el shock

RECUERDO FISIOPATOLÓGICO

Tanto la insuficiencia cardíaca como el shock son difíciles de definir por tratarse de entidades complejas. En este capítulo, que pretende ser sencillo, las definiciones también lo serán, aceptando que puedan perder precisión.

La insuficiencia cardíaca puede definirse como la incapacidad del corazón para bombear sangre suficiente para irrigar todos los tejidos del organismo, a fin de satisfacer las necesidades metabólicas. Esta insuficiencia se traduce en una disminución del gasto cardíaco, a consecuencia de lo cual se ponen en marcha mecanismos fisiológicos de compensación que configuran el síndrome clínico que se describe más adelante.

El shock se define como un síndrome agudo de insuficiencia circulatoria que ocasiona un importante déficit en la perfusión tisular, produciendo un metabolismo celular anormal.

Dependiendo de la causa que lo produce, inicialmente el gasto cardíaco puede ser bajo, normal o elevado. Pero cuando el estado de shock se prolonga y se mantiene la hipoperfusión tisular, se produce un compromiso miocárdico que provoca la disminución del gasto cardíaco en todos los casos.

En definitiva, estos dos síndromes tienen muchos elementos en común. En el caso de la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco es marginal y, en general, tiende a convertirse en un proceso crónico en el que se ponen en marcha mecanismos de compensación, como la hipertrrofia muscular cardíaca.

En el shock, el trastorno circulatorio es mucho más grave y cursa de forma aguda. Los mecanismos de compensación son sólo agudos, y si el shock no se trata, el desenlace se producirá a corto plazo. El tratamiento de ambos, distinto en determinados aspectos, va dirigido a aumentar el gasto cardíaco y, como consecuencia, a mejorar la perfusión tisular. Por ello, la mayor parte de los fármacos empleados es común en el tratamiento de estos dos síndromes. Para su aplicación es preciso conocer el funcionamiento del corazón.

FACTORES QUE MODIFICAN LA FUNCIÓN VENTRICULAR

La función ventricular se valora, entre otras formas, con la medición del gasto cardíaco, que es el volumen de sangre que se expulsa por minuto, es decir, el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca (Fig. 27-1). Estos dos factores modifican, por tanto, el gasto cardíaco. El volumen sistólico varía en función de la contractilidad, la precarga y la poscarga. El aporte de oxígeno al tejido miocárdico es el último factor que puede modificar el rendimiento cardíaco.

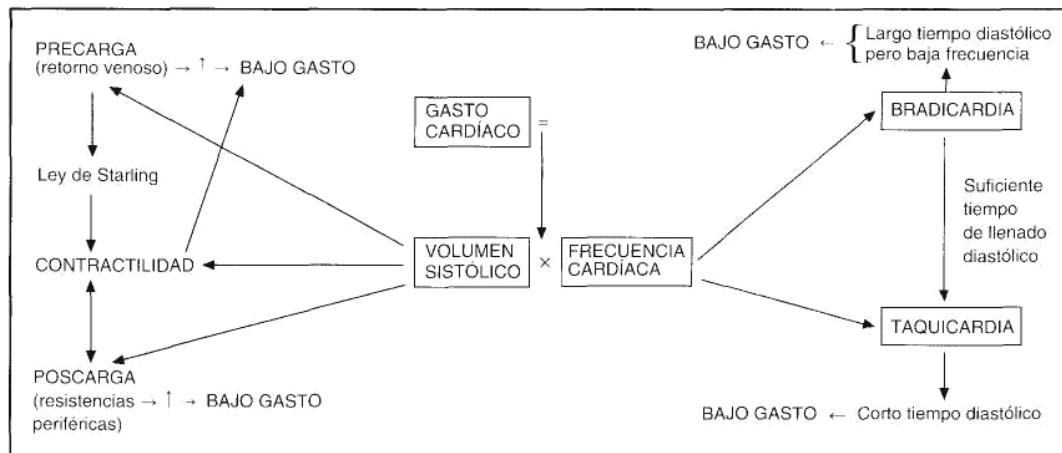


Fig. 27-1. Factores que modifican la función ventricular.

Contractilidad

La fibra muscular se contrae por la atracción e interpenetración de dos proteínas, una móvil y otra fija (actina y miosina). Cuando se produce la contracción, se acortan todas las fibras musculares y el tamaño del ventrículo se reduce, lo que produce la expulsión de la sangre.

Las fibras musculares se rigen por la ley de Starling: cuanto más se alargue o distienda la fibra muscular, mayor será la fuerza de contracción posterior. Sin embargo, superado un máximo de alargamiento, la fuerza de contracción se reduce. Esto se explica porque cuanto más alejadas estén previamente, mayor es la fuerza de atracción entre la actina y la miosina, hasta que se separan en exceso y la atracción disminuye.

Esta ley se expresa gráficamente en una curva que describe la contractilidad miocárdica (Fig. 27-2). Por muchas causas (una miocarditis, por ejemplo), la fuerza de contracción puede disminuir, con lo que la respuesta al alargamiento es menor. Así se configura una curva paralela a la normal, más aplana-

da. es superior al 50 % de la capacidad del ventrículo; es decir, existe un volumen residual que no sale del corazón por cada contracción y que es menor de la mitad.

Precaria

El concepto de precarga se refiere precisamente a la tensión que soporta la pared del ventrículo durante la diástole; depende directamente del volumen de llenado diastólico, en definitiva, del retorno venoso.

Como ya se ha señalado, cuanto más elevado sea el retorno venoso, mayor será el volumen diastólico y mayor también la tensión de la pared. Al alargarse mucho la fibra, el volumen sistólico aumenta, de acuerdo con la ley de Starling (Fig. 27-2).

Un paciente hipovolémico tendrá una baja precarga y, por tanto, un bajo volumen sistólico. Si se repone el volumen plasmático, la distensión de las fibras será mayor, aumentará la fuerza contrátil y, por tanto, el volumen sistólico.

Un paciente con insuficiencia cardíaca tendrá una excesiva precarga, y la exagerada dilatación del ventrículo causará una disminución del volumen sistólico.

La precarga se mide por las presiones de llenado al final de la diástole ventricular (presión telediastólica), que son iguales a las de las aurículas.

En la realidad, las fibras miocárdicas se distienden en función del retorno venoso que llega al corazón. Cuanto más elevado sea el volumen de llenado diastólico, mayor será la distensión o alargamiento de las fibras musculares y más potente la contracción. El volumen sistólico normal

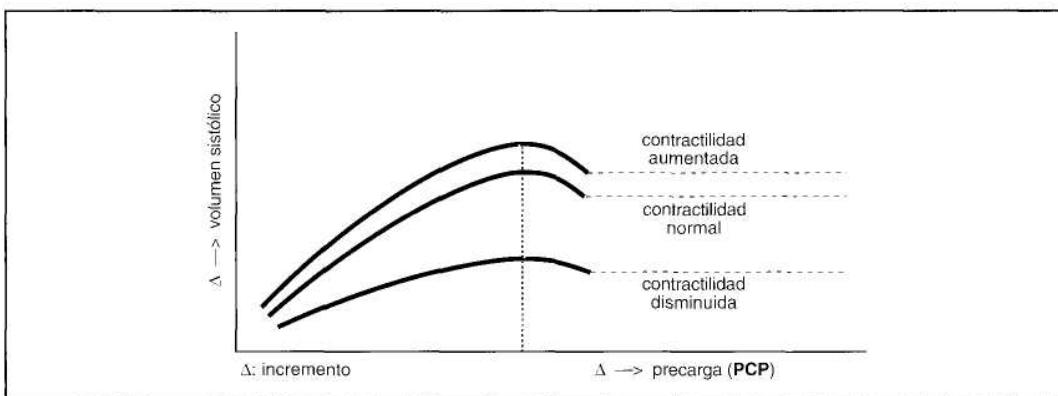


Fig. 27-2. Modificaciones del volumen sistólico según la precarga.

Esquemáticamente, el ventrículo del que se pretende obtener rendimiento es el izquierdo; el ventrículo derecho puede entenderse como subsidiario del izquierdo. Por tanto, para conocer su precarga el procedimiento consiste en medir la presión capilar pulmonar (PCP), o presión en cuña, por medio de un catéter de Swan-Ganz situado en la arteria pulmonar. La PCP puede suponerse semejante a la presión de la aurícula izquierda y la presión de llenado ventricular izquierdo (presión en diástole).

La presión de la aurícula derecha, o presión venosa central (PVC), mide la precarga del corazón derecho. Si no hay patología pulmonar, puede ser útil para orientar sobre la precarga del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en situaciones críticas la medida de la PVC no es suficientemente fiable. En el shock o en la insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento es aconsejable utilizar la PCP como medida de la precarga.

Sin embargo, el llenado diastólico debe medirse más como volumen que como presión. Por ello, la ecografía cardíaca y las medidas derivadas pueden ser más fiables que la PCP, sujeta a variaciones a causa de la presión intratorácica. Por ejemplo, un neumotorax puede aumentar la PVC y la PCP, pero realmente reduce los volúmenes de llenado de ambos ventrículos.

Poscarga

Se define como la tensión que alcanza la pared ventricular durante la sístole, al contraerse para

vencer las resistencias vasculares periféricas (RP) que se oponen a la expulsión del volumen sistólico.

Cuanto más elevadas sean las resistencias periféricas, mayor será la tensión de la pared, es decir, la poscarga.

En la Figura 27-3 se señala el efecto que producen los incrementos de la poscarga sobre el volumen sistólico: cuanto mayor sea aquélla, menor será el volumen sistólico. Por tanto, la aplicación de medidas terapéuticas tendentes a disminuir la poscarga en un corazón insuficiente aumentará el volumen sistólico y disminuirá el trabajo cardíaco.

Frecuencia cardíaca

La elevación de la frecuencia cardíaca conlleva un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, esto es así hasta un límite, a partir del cual el número de contracciones por minuto es tan elevado que el tiempo para el llenado diastólico se reduce mucho y el aporte de volumen al corazón disminuye: el volumen sistólico se reduce y descende el gasto cardíaco. Éste es el mecanismo por el que las arritmias rápidas producen un bajo gasto cardíaco.

Por el contrario, si la frecuencia es muy baja, aunque el llenado diastólico aumenta (al ser mayor el tiempo de llenado), y se eleve el volumen sistólico, éste no es capaz de compensar la reducción de la frecuencia. Por tanto, el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca es menor; en otras palabras, el gasto cardíaco desciende.

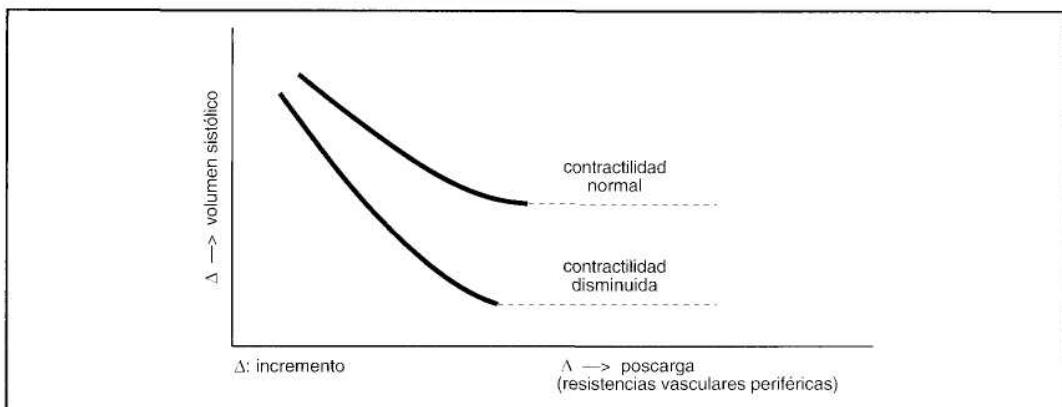


Fig. 27-3. Modificaciones del volumen sistólico según la poscarga.

Aporte de oxígeno

En el Capítulo 25, en el que se exponen los fármacos antianginosos, se detalla este factor. Aquí, cabe recordar que cuanto más trabaje el corazón, mayor será la demanda de oxígeno; y que la reducción de la precarga, de la poscarga y de la frecuencia cardíaca disminuye el consumo de oxígeno y mejora la perfusión coronaria. Por otra parte, el aumento de la contractilidad con fármacos inotrópicos lleva implícita una elevación del consumo de oxígeno. Finalmente, debe añadirse que la hipotensión en los enfermos, sobre todo en shock, implica una perfusión coronaria menor.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la insuficiencia cardíaca se produce una alteración de la función ventricular con disminución de su rendimiento, de forma que el corazón no es capaz de bombear toda la sangre que recibe. El volumen sistólico disminuye y, como consecuencia, el volumen residual aumenta, elevándose el volumen de llenado diastólico. Éste es el primer mecanismo para mejorar la contractilidad, porque, como ya se ha señalado, la elevación de la precarga distiende más la fibra y aumenta la fuerza contráctil. Inicialmente puede resultar eficaz, pero a largo plazo, la elevación de la precarga produce un aumento de la presión en los capilares pulmonares (PCP elevada) y, como consecuencia, ede-

ma pulmonar. Por otra parte, este mecanismo de distensión es poco eficaz en la mejora del volumen sistólico, porque con frecuencia la contractilidad está disminuida, con aplandamiento de la curva de Starling, como se ha mencionado anteriormente (véase Fig. 27-2).

Cuando existe también insuficiencia cardíaca derecha se produce congestión sistémica (con edemas en zonas declives y hepatomegalia), por la misma razón.

Como segundo mecanismo compensador se produce una hiperestimulación simpática, con taquicardia y vasoconstricción. Un aumento de la frecuencia cardíaca puede inicialmente normalizar el volumen minuto, y la vasoconstricción puede mantener la presión arterial en valores normales, pero produce un aumento de la poscarga, con un mayor descenso del volumen sistólico.

Por otra parte, la hipoperfusión renal pone en marcha mecanismos de retención de líquidos, entre ellos la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que causa una mayor vasoconstricción, hipervolemia y oliguria.

Otro mecanismo de compensación es la hipertrofia cardíaca, que se produce como consecuencia de la sobrecarga permanente que sufre el ventrículo. Esta hipertrofia puede mejorar inicialmente el rendimiento cardíaco, pero a largo plazo el ventrículo acabará fracasando. Además, el incremento de fibras musculares se acompaña también de un aumento de fibras colágenas y de fibroblastos,

lo que causa fibrosis en el intersticio muscular, disminuye la distensibilidad del ventrículo y agrava la disfunción sistólica.

La insuficiencia cardíaca puede presentarse en forma aguda o crónica. Es frecuente que en el curso de una insuficiencia crónica se produzcan crisis de agudización, agravamiento o descompensación por distintas causas, con episodios de disnea paroxística o edema agudo de pulmón. La insuficiencia cardíaca aguda, de forma aislada, puede presentarse, por ejemplo, durante la fase aguda de un infarto de miocardio.

Valoración de la insuficiencia cardíaca

El rendimiento cardíaco puede determinarse a través de la medida del gasto cardíaco por termodi-lución, para lo que se precisa la introducción de un catéter en la arteria pulmonar.

Sin embargo, de forma incruenta, por ecografía, puede medirse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: es la relación entre el volumen sistólico y el volumen diastólico. La fracción de eyección normal es de 0.55 a 0.70. Es decir, el volumen sistólico en condiciones normales supone un 55-70 %, o varía aproximadamente entre la mitad y las tres cuartas partes del volumen diastólico. Cuando la función ventricular se vuelve insuficiente (insuficiencia cardíaca), la fracción de eyección disminuye; es decir, se reduce el volumen sistólico y aumenta el volumen residual (diferencia entre el volumen diastólico y el sistólico). Si la fracción de eyección es de 0.2, esto quiere decir que el corazón sólo es capaz de expulsar el 20 % del volumen de llenado diastólico, y que el volumen residual es del 80 %, lo que significa que el rendimiento de ese corazón es muy bajo.

La ecocardiografía permite también determinar el grado de disfunción sistólica y diastólica existente.

Disfunción sistólica y diastólica

En la disfunción sistólica, la contractilidad miocárdica disminuye, el volumen sistólico descende y aumentan las presiones de llenado ventricular (presión diastólica). Este tipo de insuficiencia cardíaca se produce en la miocardiopatía dilatada por isquemia o hipertensión, o idiopática.

La disfunción diastólica se produce por una disminución de la distensibilidad del ventrículo en la diástole; en este caso, no se produce la suficiente dilatación del ventrículo como para permitir el adecuado llenado, lo que incrementa las presiones intraventriculares. Esto ocurre en tres casos: cuando la taquicardia es excesiva, porque el tiempo diastólico es muy reducido; cuando la fibra muscular no se relaja adecuadamente, como sucede en la isquemia; o cuando se produce una disminución de la distensibilidad en la diástole, generalmente por fibrosis. En la isquemia se produce una disminución de la distensibilidad, generalmente transitoria, como en el infarto agudo de miocardio. Con carácter permanente, producen disfunción diastólica: la miocardiopatía hipertrófica por hipertensión arterial, la miocardiopatía restrictiva por enfermedades infiltrantes del músculo o la pericarditis constrictiva.

La disfunción sistólica se diagnostica cuando la fracción de eyección es inferior a 0.45: y la disfunción diastólica, cuando existen signos de insuficiencia cardíaca pero con una silueta cardíaca normal, no dilatada, y con fracción de eyección (FE) normal y medida de los volúmenes también normal.

Con el tiempo, la insuficiencia cardíaca que comienza como una disfunción sistólica presenta también disfunción diastólica, y viceversa.

Tratamiento

Respecto al tratamiento, es en principio diferente según el predominio de la disfunción. También depende del tipo de insuficiencia que presente el paciente, es decir, si es una insuficiencia crónica o se trata de una insuficiencia aguda o descompensada. En el caso de la aguda, sobre todo, el enfermo puede presentar hipotensión por una importante reducción del gasto cardíaco, convirtiéndose el cuadro en un auténtico shock cardiogénico; o presentar solamente edema agudo de pulmón con una discreta hipoperfusión periférica, sin hipotensión o incluso con hipertensión reactiva si el gasto cardíaco no ha disminuido mucho.

En la insuficiencia crónica, el tratamiento es de mantenimiento y ambulatorio: en la aguda, el tratamiento debe ser urgente y agresivo, porque pone en peligro la vida (Cuadro 27-1).

Cuadro 27-1

TRATAMIENTO DEL SHOCK Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

	PRECARGA	CONTRACTILIDAD	POSCARGA
INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA	Diuréticos Venodilatadores	Dopamina o dobutamina Otros inotrópicos	Arteriolodilatadores
INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA	Restricción de sal Diuréticos Venodilatadores	Digoxina	Arteriolodilatadores
SHOCK	Aporte de volumen, sobre todo si se añaden vasodilatadores	No dar digoxina (salvo si existen arritmias) Dopamina o dobutamina Otros inotrópicos	Arteriolodilatadores si la tensión arterial no es muy baja

*Para reducir la precarga y la poscarga pueden emplearse vasodilatadores equilibrados (tanto arteriales como venosos).

Al paciente con insuficiencia cardíaca compensada o con agudización, pero descompensación leve o moderada y predominio de disfunción sistólica, se le trata generalmente con medicación por vía oral. Se comienza el tratamiento con diuréticos (hidroclorotiazida) en la insuficiencia leve, y se añaden inhibidores de la ECA si la insuficiencia es moderada. La digoxina se reserva para un tercer paso en el nivel de gravedad. Se recomienda su uso con una FE inferior al 40 % en los grados II, III y IV de la clasificación de insuficiencia cardíaca de la *New York Heart Association*.

En la disfunción diastólica, el tratamiento tiene matices distintos. Por ejemplo, el empleo de diuréticos para disminuir la congestión pulmonar puede reducir la precarga y disminuir todavía más el llenado ventricular, reduciendo el gasto cardíaco. Los síntomas son debilidad, síncope, fatiga e hipotensión. Este efecto puede producirse también por acción de los vasodilatadores venosos y mixtos: nitratos, antagonistas del calcio (nifedipino o de segunda generación) e inhibidores de la ECA. Éstos no están contraindicados, pero deben emplearse con precaución.

El tratamiento debe ir también dirigido a la causa: antihipertensores, en caso de miocardiopatía hipertrófica por hipertensión arterial, tratamiento de la isquemia, etc.

Cuando no existe una causa tratable, pueden emplearse betabloqueantes, que disminuyen la frecuencia cardíaca (aumentan el tiempo de llenado diastólico), reducen la demanda de oxígeno y, al disminuir la tensión arterial, pueden hacer regresar la hipertrofia ventricular. El incremento de la actividad simpática llega a ser excesiva en la insuficiencia cardíaca, de forma que los betabloqueantes la reducen, y con ello se aprecia una mejoría clínica. Los antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem) pueden utilizarse con similar propósito.

Cuando la insuficiencia es aguda, grave o resistente al tratamiento, éste será intensivo, empleando fármacos de acción inmediata y corta duración, administrados por vía intravenosa en perfusión continua. Esto permite realizar un tratamiento dinámico, modificando las dosis e incluso sustituyendo unos fármacos por otros en función de los resultados obtenidos mediante una estrecha y repetida monitorización (frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, fracción de eyección, PCP, presión arterial, resistencias periféricas y diuresis).

Reducción de la precarga y la poscarga

Con la disminución de la poscarga, el gasto cardíaco mejora. Con la disminución de la precarga, las presiones de llenado ventricular se reducen y

disminuye el edema pulmonar o sistémico; además, al haber menor alargamiento de la fibra cardíaca, la contracción mejora y el gasto cardíaco aumenta (véase la curva de Starling en la Fig. 27-2).

En la agudización grave se emplean potentes diuréticos, como la furosemida, para reducir con rapidez la precarga. Se usan cuando el paciente presenta, fundamentalmente, congestión o edema pulmonar con PCP elevada. En el tratamiento prolongado, se emplean diuréticos menos potentes por vía oral (por ejemplo, tiazidas).

También se utilizan los vasodilatadores, que contrarrestan la vasoconstricción debida al aumento de la actividad simpática refleja, y que causan vasodilatador! tanto en vasos de resistencia (arteriolas) como en vasos de capacidad (venas). De este modo, la precarga y la poscarga disminuyen.

Algunos de estos fármacos tienen un efecto exclusivo o predominante sobre la precarga y la poscarga, según predomine la vasodilatador! venosa o arterial (Cuadro 26-7).

La conjunción de la reducción de las resistencias periféricas y el aumento del gasto cardíaco producirá una mejora en la perfusión tisular periférica.

Finalmente, la disminución de la precarga y la poscarga permite un aumento de la perfusión coronaria y una disminución del consumo de oxígeno, lo que puede contribuir secundariamente a la mejoría del rendimiento cardíaco (Cap. 25).

Los vasodilatadores empleados dependen de la situación clínica. La nitroglicerina se utiliza cuando el paciente está normotensio o hipotensio, porque afecta poco a las resistencias vasculares periféricas (arteriales). Sin embargo, es un potente venodilatador que reduce la precarga. Se emplea en perfusión continua, pero en el edema agudo de pulmón puede administrarse por vía sublingual en el momento del ingreso, hasta que se instaure el tratamiento por vía intravenosa. Si el paciente presenta insuficiencia cardíaca en el seno de una cardiopatía isquémica (angina o IAM), es también de elección la nitroglicerina, por su efecto antianginoso. Cuando las dosis de este fármaco son altas, se produce una vasodilatación arterial apreciable.

Los vasodilatadores fundamentalmente arteriales, como la hidralazina, se emplean cuando el paciente presenta una importante vasoconstricción

y un bajo gasto cardíaco, y la tensión arterial no es baja, alrededor de 100 mm Hg (Cuadro 27-1). Sin embargo, se utilizan más los vasodilatadores de acción mixta, como el grupo de los alfabloqueantes, los inhibidores de la ECA y el nitroprusiato. Éstos dilatan de forma equilibrada arterias y venas; por tanto, reducen tanto la poscarga como la precarga. Cabe esperar de ellos una disminución de la congestión pulmonar y el aumento del gasto cardíaco. Los alfabloqueantes, como la doxazosina, y los inhibidores de la ECA, como el captopril o el enalapril, se emplean para el tratamiento prolongado. Si producen tos o angioedema, la alternativa es el losartán o alguno de su grupo.

Si la situación del paciente es crítica, puede emplearse nitroprusiato, estando la tensión arterial normal o, mejor, cuando está elevada. Su efecto es potente y se administra en perfusión continua, porque su duración es muy corta. Si los resultados con este fármaco no son los esperados, puede anularse su efecto inmediatamente interrumpiendo la perfusión. Sin embargo, es más frecuente emplear nitroglicerina, porque en este caso no cabe esperar bruscos episodios de hipotensión como puede ocurrir con el fármaco anterior.

Debe darse por sentado que si la agudización de la insuficiencia cardíaca se debe a una crisis hipertensiva, se deben emplear potentes vasodilatadores arteriales, como los mencionados aquí y en el tratamiento de la crisis hipertensiva (Cap. 26). En la práctica, en estos casos también se utiliza el nitroprusiato o el urapidilo. El enalaprilato por vía intravenosa es una buena alternativa, aunque pueden emplearse en su lugar el nifedipino sublingual u otros.

Aumento de la contractilidad

Los fármacos inotrópicos son la segunda alternativa de tratamiento.

La digoxina sigue siendo el primer fármaco inotrópico a emplear. Sin embargo, sólo es útil para el tratamiento de mantenimiento, y se recomienda, después de los diuréticos y los inhibidores de la ECA, en la insuficiencia entre moderada y grave, como ya se ha comentado.

En los episodios graves de edema agudo de pulmón se prefiere el empleo de inotrópicos más po-

tentes, como los adrenérgicos/3. La digitalización inmediata sólo se emplea en el tratamiento de las arritmias supraventriculares rápidas, que complican la insuficiencia cardíaca. La asociación de la digoxina a los adrenérgicos/3 no aporta ventaja alguna desde el punto de vista de la contractilidad.

Sin embargo, también se utiliza cuando el paciente supera la fase aguda, retirando el adrenérgico/3 y continuando con un tratamiento de mantenimiento con digoxina.

El uso de otros inotrópicos por vía oral, asociados o no a la digoxina, no sólo no ha demostrado eficacia, sino que además aumenta la mortalidad (Cap. 23).

Sin embargo, en caso de insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento, el empleo por vía intravenosa de dobutamina, milrinona o levosimendán durante cortos períodos mejora apreciablemente los síntomas, y además mantiene esta mejoría durante semanas.

Como ya se ha señalado en el Capítulo 9, la dobutamina produce un aumento del gasto cardíaco con poca elevación de la frecuencia cardíaca. Tiene el inconveniente de que no produce un aumento del flujo renal de forma directa, aunque lo eleve al mejorar el gasto cardíaco. Por su efecto vasodilatador, reduce la poscarga favoreciendo el incremento del gasto cardíaco. La dopamina también produce una mejora del gasto cardíaco, pero aumenta más la frecuencia cardíaca. En dosis bajas también es vasodilatador, incrementando el gasto cardíaco, pero en dosis altas, las resistencias periféricas aumentan. Tiene como ventaja un efecto vasodilatador renal directo. Aunque ambas se emplean alternativamente, e incluso asociadas, la dobutamina se utiliza más en la insuficiencia cardíaca porque disminuye la PCP y, por tanto, el edema pulmonar. Para poder utilizarla, la tensión arterial no debe ser baja, por su efecto vasodilatador.

Sin embargo, la dopamina se utiliza más en aquellos casos en los que el paciente se encuentra hipotensor, en situación de shock y con una función renal deficiente. Debe recordarse que al emplear estos fármacos, al aumentar la contractilidad y, posiblemente, la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno se incrementa, pudiendo provocar una angina de pecho en los pacientes predispuestos.

Para aumentar el efecto vasodilatador, una alternativa terapéutica es la asociación de vasodilatadores a los inotrópicos, cuando existe una intensa vasoconstricción y la tensión arterial no ha disminuido mucho. Si se encuentra en torno a 90 mm Hg, puede utilizarse dopamina con nitroprusiato o con nitroglicerina. Si la tensión arterial es normal, puede emplearse dobutamina asociada al vasodilatador. De este modo se suma el efecto vasodilatador de ambos fármacos.

Cuando se supera la fase aguda, se utilizan otros fármacos alternativos por vías distintas a la intravenosa. Así, la nitroglicerina intravenosa se sustituirá por la vía oral o tópica. El nitroprusiato se cambiará por inhibidores de la ECA, y el inotrópico por digoxina.

Otras alternativas a los inotrópicos aquí mencionados, como los inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona), se describen en el Capítulo 24. Se ha comercializado recientemente el levosimendán, con resultados iniciales prometedores en esta indicación.

TRATAMIENTO DEL SHOCK

En el estado de shock, la disminución del gasto cardíaco es mayor que en la insuficiencia cardíaca, produciéndose una importante hipoperfusión tisular periférica. Además, no es frecuente que la precarga se eleve, salvo en el caso del shock cardiogénico. Habitualmente, la precarga ha disminuido, por hipovolemia o secuestro de volumen.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la presencia de hipotensión y taquicardia, piel húmeda y fría con cianosis distal, disminución del nivel de conciencia o ansiedad y agitación por hipoperfusión cerebral. La disminución del flujo renal produce oliguria y aparece acidosis metabólica con elevaciones del ácido láctico por hipoperfusión tisular.

A diferencia de la insuficiencia cardíaca, la primera medida farmacológica que hay que adoptar es aumentar la precarga para conseguir la máxima fuerza de contracción por distensión de la fibra miocárdica. Esto se consigue elevando la PCP hasta valores de 15 a 18 mm Hg con la administración de líquidos intravenosos (ya sean coloides o cristaloides) (Cap. 47).

Las restantes intervenciones terapéuticas son semejantes a las empleadas en la insuficiencia cardíaca, aunque no todas puedan utilizarse en todos los casos.

Cuando el gasto cardíaco no se normaliza con la elevación de la precarga, como sucede frecuentemente, es preciso acudir al empleo de fármacos inotrópicos. La dopamina se adapta más a la situación de shock, porque no reduce la tensión arterial. La dobutamina se adapta mejor al shock cardiogénico porque disminuye la PCP. Cuando las resistencias periféricas son muy altas (el paciente presenta una intensa vasoconstricción), se puede acudir al empleo de vasodilatadores, generalmente asociados al inotrópico. Habitualmente, la importante hipotensión del paciente no permite el uso del vasodilatador de forma aislada,

porque reduce más las resistencias periféricas de lo que aumenta el gasto cardíaco por reducción de la poscarga, con lo que la tensión arterial disminuye aún más, empeorando la perfusión tisular.

El shock séptico es una circunstancia especial, porque frecuentemente cursa con un gasto cardíaco elevado y resistencias periféricas muy bajas. Se denomina shock hiperdinámico o «caliente». A pesar de que el gasto cardíaco es alto, la contractilidad está disminuida y es necesario aumentar la precarga y emplear inotrópicos para elevarlo todavía más. La hipotensión suele ser acusada, de modo que será necesaria la administración de dopamina en dosis altas (efecto vasoconstrictor *oí*) y la adición de noradrenalina, para elevar la presión arterial y mejorar así la perfusión tisular.

SECCIÓN VI

Farmacología del sistema respiratorio

- 28 Antiasmáticos**
- 29 Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes.
Otros fármacos utilizados en las
enfermedades respiratorias**

CAPITULO 28

Antiasmáticos

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad frecuente. En los países industrializados afecta al 4-5 % de la población, y esta proporción parece ir en aumento en los últimos años.

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por crisis de disnea y sibilancias, de duración variable, separadas normalmente por períodos asintomáticos.

Las crisis asmáticas tienden a ceder espontáneamente, y a menudo responden satisfactoriamente al tratamiento farmacológico. Sin embargo, una crisis puede prolongarse durante horas o días, agravándose progresivamente incluso con tratamiento. Esta situación, que se conoce como estado asmático, requiere medidas terapéuticas especiales y urgentes, ya que es potencialmente mortal.

El pronóstico y la calidad de vida de los enfermos asmáticos han mejorado en los últimos tiempos, debido en gran parte a los nuevos tratamientos disponibles. Sin embargo, el asma sigue produciendo una mortalidad de alrededor de 20 casos por 100 000 habitantes y año, y esta cifra no tiende a disminuir.

Alteraciones fisiopatológicas básicas en el asma (Fig. 28-1)

Inflamación de la mucosa y la submucosa bronquiales

Consiste en una infiltración celular por eosinófilos, linfocitos T, macrófagos y basófilos, que se acumulan en la mucosa y la submucosa bronquial-

les. El propio músculo bronquial puede estar también infiltrado por mastocitos. Estas células inflamatorias liberan localmente diversas sustancias químicas conocidas como mediadores.

La inflamación se considera actualmente el componente fundamental en la fisiopatología del asma, ya que de ella derivan las demás alteraciones.

Obstrucción de la luz bronquial

La causa fundamental de la obstrucción bronquial es el broncoespasmo o broncoconstricción, que se debe a una contracción excesiva del anillo de músculo liso que rodea los bronquiolos. Esta contracción muscular excesiva se debe, a su vez, al estímulo (sobre receptores específicos del músculo) de algunos de los mediadores liberados por las células inflamatorias, como los leucotrienos, el tromboxano y el factor activador de las plaquetas. La producción excesiva de moco por las células inflamadas de la mucosa contribuye también a la obstrucción bronquial.

La obstrucción bronquial suele ser reversible, bien de forma espontánea, bien mediante tratamiento farmacológico.

Reactividad anormal del bronquio ante diversos estímulos

La mayoría de los enfermos asmáticos sufre broncoespasmo en presencia de diversos estímulos, como alérgenos ambientales (pólenes), sustancias irritantes (humos, productos químicos, contaminación), fármacos, aditivos alimentarios, aire frío,

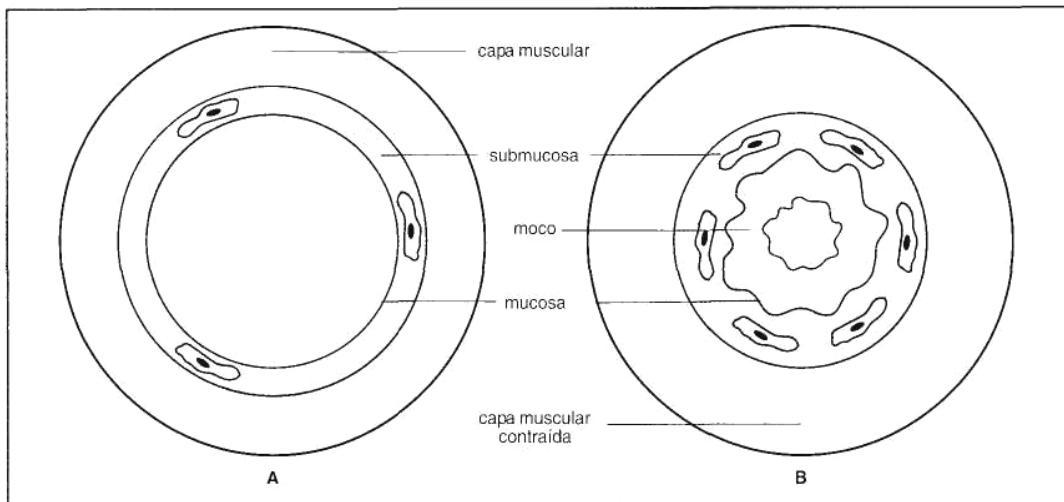


Fig. 28-1. Corte esquemático de un bronquio normal (A), mostrando la mucosa, la submucosa y la capa muscular. En el asma (B), el músculo se contrae en exceso, y la mucosa y la submucosa se inflaman (edema y proliferación celular), reduciéndose la luz bronquial. A la reducción de la luz bronquial contribuye también la excesiva producción de moco por la mucosa inflamada.

ejercicio físico e infecciones bronquiales, especialmente víricas.

En el caso del asma alérgica, los antígenos (p. ej.. el polen) estimulan la formación de anticuerpos específicos del tipo IgE por parte del sistema inmunario, los cuales se unen al antígeno formando los complejos antígeno-anticuerpo. Estos complejos tienden a fijarse en la membrana de las células de la submucosa bronquial y alteran su permeabilidad, lo que provoca el escape de los mediadores que contienen. Los mediadores producen el broncoespasmo y un incremento de la secreción de moco, al mismo tiempo que atraen a otras células inflamatorias.

En el tratamiento global del asma es importante la detección y eliminación de todos estos estímulos desencadenantes del broncoespasmo. Esto no siempre es posible, por lo que suele tenerse que recurrir, al menos temporalmente, al tratamiento farmacológico.

FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS

Antiinflamatorios

Como la inflamación se considera actualmente la lesión fundamental en el asma, este grupo de fár-

macos constituye la base del tratamiento farmacológico, y son los de primera elección en casi todos los casos. Al controlar la inflamación y la liberación de mediadores, actúan como broncodilatadores indirectos.

Cromonas

Se conocen como estabilizadores de membrana, ya que parece que su mecanismo de acción consiste en estabilizar la membrana de los mastocitos, impidiendo o disminuyendo la liberación de mediadores.

Cromoglicato disódico

Se administra por vía inhalatoria, en forma de polvo, con un sistema especial de inhalación, o en forma líquida con un inhalador convencional. El efecto es puramente profiláctico, por lo que no se utiliza en las crisis asmáticas agudas. Suele ser más eficaz en los enfermos jóvenes con asma polínica, y en el asma provocada por el ejercicio físico. La dosis inhalada (una cápsula de 20 mg, o dos dosis de inhalador) debe repetirse cada seis horas durante un mínimo de 1 - 2 meses. Con frecuencia aparecen molestias faríngeas que mejo-

ran si se bebe un vaso de agua después de la inhalación. No suele producir ningún otro efecto secundario. Al igual que con los demás inhaladores, conviene asegurarse, sobre todo cuando se trata de niños, de que el enfermo conoce perfectamente la técnica de administración (véase más adelante).

Ketotifeno

Es similar al cromoglicato, aunque tiene la ventaja de que se administra por vía oral. Parece ser menos eficaz que los anteriores.

Glucocorticoides

Sus propiedades e indicaciones generales se exponen en el Capítulo 42.

Su mecanismo de acción en el asma no está completamente aclarado. Por su efecto antiinflamatorio reducen la infiltración celular de la mucosa y submucosa del bronquio. Además, inhiben la síntesis de anticuerpos circulantes y la unión del antígeno al anticuerpo, y probablemente estabilizan la membrana de los mastocitos y basófagos. Posiblemente tengan también un efecto relajante directo sobre el músculo bronquial.

Se pueden utilizar por vía inhalatoria, oral o parenteral.

Por vía inhalatoria, los corticoides carecen prácticamente de efectos secundarios sistémicos. Con la excepción de los casos más leves de asma, actualmente se emplean como fármacos de primera elección. Los más utilizados son la beclometasona, la budesonida y la fluticasona, que se administran mediante un inhalador convencional o de polvo. Cada dosis del inhalador proporciona 50 ó 100 μg de beclometasona, 100, 200 ó 400 μg de budesonida, y 50 ó 250 μg de fluticasona. El tratamiento suele mantenerse entre 6 meses y 1 año. La beclometasona y la budesonida pueden producir retraso del crecimiento en los niños cuando se utilizan durante mucho tiempo, pero parece que la fluticasona carece de este efecto secundario.

Por vía inhalatoria, los corticoides pueden producir disfonía. En raras ocasiones aparece una candidiasis bucofaríngea; para evitarla, se recomienda beber un vaso de agua después de la inhalación.

La vía oral o parenteral se utiliza en casos de

asma grave, cuando la vía inhalatoria ha sido ineficaz o insuficiente. En este caso, y debido a la cantidad y gravedad de los efectos secundarios de los corticoides cuando se utilizan por vía sistémica (véase Cap. 42), hay que esforzarse en emplear la dosis más pequeña que sea compatible con el efecto beneficioso deseado, y durante el menor tiempo posible. Una de las ventajas de las cromonas y de los corticoides por vía inhalatoria es que, con frecuencia, permiten reducir la dosis de corticoides por vía sistémica.

La vía parenteral (habitualmente, intravenosa) se emplea en las agudizaciones graves y en el estado asmático, en el que se deben administrar lo antes posible dosis altas, que se reducen en los días siguientes.

Broncodilatadores

Estos fármacos actúan directamente sobre el músculo bronquial, produciendo su relajación y, por tanto, disminuyendo o eliminando el broncoespasmo característico de la crisis asmática. Tienen la ventaja de que actúan antes que los antiinflamatorios (su efecto es casi inmediato), pero son fármacos sintomáticos, ya que no actúan sobre la inflamación. Se utilizan también en otras situaciones clínicas que cursan con broncoespasmo, como la bronconeumopatía crónica obstrutiva y otras.

Simpaticomiméticos

Son fármacos, ya comentados con anterioridad (Cap. 9), que estimulan el sistema simpático globalmente (receptores α , β_1 y β_2) o selectivamente (sólo los receptores β_2).

Su mecanismo de acción consiste en estimular los receptores adrenérgicos β_2 , situados en el músculo bronquial, lo que provoca la relajación del músculo y, por tanto, la mejoría o desaparición del broncoespasmo (Fig. 28-2).

Catecolaminas

La epinefrina estimula todos los receptores adrenérgicos (α , β_1 y β_2). El estímulo de los receptores α es contraproducente en el asma, ya que tiende a producir broncoespasmo (Fig. 28-3). Sin embargo, en el bronquio predomina el estímulo β_2 , y el efecto final es de broncodilatación. El es-

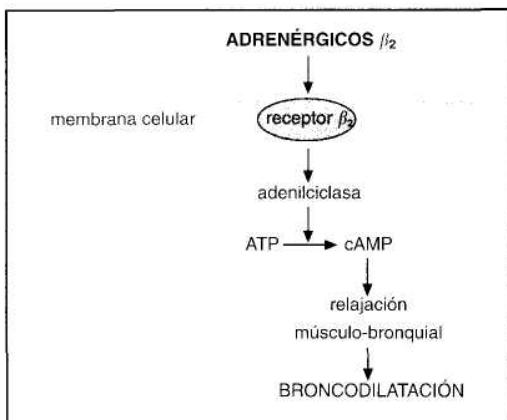


Fig. 28-2. Mecanismo de broncodilatación inducido por la estimulación de los receptores β_2 bronquiales. El estímulo del receptor activa la adenilciclasa, la cual transforma el ATP (trifosfato de adenosina) en cAMP (monofosfato cíclico de adenosina); el aumento de cAMP hace descender el calcio libre intracelular, lo que provoca la relajación del músculo bronquial (broncodilatación).

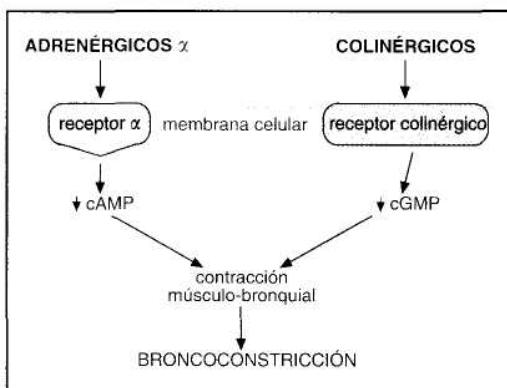


Fig. 28-3. Mecanismo de broncoconstricción inducido por la estimulación de los receptores adrenérgicos α y colinérgicos. El estímulo del receptor α hace disminuir la concentración de cAMP, lo que hace aumentar la concentración de calcio libre intracelular; esto a su vez produce la contracción del músculo bronquial (broncoconstricción). El estímulo del receptor colinérgico produce también broncoconstricción a través de un mecanismo enzimático diferente, en el que interviene el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP).

El estímulo de los receptores β_1 (cardíacos) es también claramente perjudicial, ya que produce taquicardia, arritmias e hipertensión. Por esta razón, la epinefrina prácticamente ha dejado de utilizarse en el tratamiento del asma. Otras catecolaminas con efecto broncodilatador son la isoprenalina (un derivado de la epinefrina) y la hexoprenalina, que actualmente se utilizan muy poco.

Resorcinoles

Son productos de síntesis que estimulan selectivamente los receptores β_2 del músculo bronquial, por lo que, en teoría, carecen de efectos cardíacos. Sin embargo, en la práctica conservan algún poder estimulante sobre los receptores β_1 , por lo que producen también cierta taquicardia, y en dosis altas pueden producir arritmias, sobre todo en las personas mayores. Pueden administrarse por vía oral, inhalatoria y parenteral, y son de efecto bastante prolongado. Los más característicos de este grupo son la terbutalina, el bambuterol y el fenoterol.

La terbutalina sólo se emplea por vía oral e inhalatoria, ya que por vía parenteral pierde su selectividad β_2 , y no tiene ventajas sobre la epinefrina. La dosis oral para adultos es de 2.5-5 mg/8 h, y para los niños de 0.1 mg/kg/8 h. Se presenta en comprimidos y jarabe, y existe un preparado en comprimidos de liberación lenta. El inhalador proporciona 500 μ g por dosis, y no suelen ser necesarias más de 8-10 dosis/día en los adultos. La terbutalina produce temblor muscular, muy manifiesto en las manos, que a veces resulta modesto.

El bambuterol es un precursor de la terbutalina. Es suficiente con administrar una dosis al día, por vía oral.

El fenoterol sólo se emplea por vía inhalatoria.

Saligeninas

Son también productos de síntesis con efecto estimulante selectivo sobre los receptores β_2 . La más característica es el salbutamol, similar a la terbutalina, pero, a diferencia de ésta, mantiene el efecto estimulante β_2 selectivo por vía parenteral. Se administra por vía oral, inhalatoria y parenteral. Por vía oral la dosis es de 2-4 mg/6-8 h en los adultos (la mitad en niños), por vía inhalatoria, 100-

200 μ g/4-6 h, y por vía subcutánea o intramuscular, 8 μ g/kg. También puede producir temblor muscular, aunque menos que la terbutalina, y a veces ocasiona taquicardia y arritmias. En casos de asma grave, se puede administrar por vía intravenosa, en dosis de 4 μ g/kg, en inyección muy lenta, o mediante bomba de infusión continua en dosis de 0.3-0.6 mg/h. Cuando se utiliza esta vía, hay que vigilar atentamente el ritmo cardíaco.

Otras saligeninas son el salmeterol y el formoterol, similares al salbutamol pero de efecto más prolongado. Se administran por vía inhalatoria. Una dosis de inhalador mantiene el efecto broncodilatador durante 12 horas.

Metixantinas

Estos fármacos son inhibidores globales de la fosfodiesterasa, y se consideran clásicamente como broncodilatadores. Sin embargo, es posible que actúen también aumentando la fuerza contráctil de los músculos respiratorios, sobre todo el diafragma, lo que mejoraría la ventilación.

Las metixantinas producen con frecuencia efectos secundarios, y presentan interacciones con muchos otros fármacos. Cuando se utilizan, se aconseja controlar los niveles plasmáticos.

Teofilina

Se administra por vía oral, en comprimidos o jarabe, o por vía rectal.

Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal, tanto si se utiliza la vía oral como la rectal. Puede causar toxicidad cardiovascular, en forma de taquicardia, taquiarritmias supraventriculares o ventriculares, e hipotensión, así como toxicidad del sistema nervioso central, con excitación, insomnio e incluso convulsiones, sobre todo en los niños pequeños. También puede producir hipopotasemia e hiperglucemias.

La dosis habitual es de 13-15 mg/kg/día, repartida en 4-6 dosis. La dosis para niños pequeños (menos de seis meses) es de 4-6 mg/kg/día.

La teofilina se metaboliza en el hígado, por lo que los enfermos con insuficiencia hepática deben recibir una dosis menor (5 mg/kg/día). Lo mismo ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva. Los fumadores, por el contrario, la metabolizan

más rápidamente, por lo que necesitan dosis mayores (18-20 mg/kg/día) (véase Cap. 68).

Existen preparados de teofilina de liberación lenta que mantienen el efecto durante 12 horas, y que son útiles durante la noche.

Sales de teofilina

Son más solubles que la teofilina original, por lo que algunas pueden administrarse por vía parenteral. Estos preparados liberan teofilina en el interior del organismo.

La aminofilina se puede administrar por vía oral, rectal o intravenosa. Por vía intravenosa no debe administrarse nunca sin diluir, ya que por ser estimulante del miocardio puede producir arritmias graves. Es necesario administrarla siempre diluida (p. ej., 1 g en 500 mL de solución salina), en una dosis inicial de 6 mg/kg a pasar en 20 minutos, y luego continuar con 0.5 mg/kg/h. En los niños y los fumadores, la dosis de mantenimiento ha de ser algo mayor (0.6-0.7 mg/kg/h). En los pacientes con hepatopatías la dosis debe ser menor (0.2 mg/kg/h). Lo ideal es medir las concentraciones plasmáticas de teofilina, que deben mantenerse entre 10 y 20 μ g/mL. Las concentraciones inferiores a 10 μ g/mL son ineficaces y se debe aumentar la dosis, y las superiores a 20 μ g/mL son tóxicas y no son más eficaces, por lo que hay que reducir la dosis.

El teofilitato de colina es similar a la teofilina. Sólo existen preparados orales.

Derivados de la teofilina

Los más importantes son la difilina y la solufilina. Son también más solubles que la teofilina, y se pueden administrar por vía intravenosa, oral y rectal. Sus efectos y toxicidad son similares a los de la teofilina.

Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4

La fosfodiesterasa tiene en realidad varias isofomas, de las que la 4 parece estar más relacionada con la contracción del músculo bronquial. El roflumilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 que parece ser muy eficaz en el broncoespasmo, especialmente en el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Todavía no está comercializado.

Anticolinérgicos

El estímulo colinérgico (parasimpático) tiende a producir broncoespasmo (véase Fig. 28-3), por lo que el bloqueo parasimpático mediante un parasimpaticolítico podría ser útil en el asma. Con este fin se utiliza el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio, ambos derivados de la atropina. Se administran por vía inhalatoria, mediante un inhalador, y son útiles en algunos casos de asma asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En otros tipos de asma no parecen tener utilidad.

Bloqueantes de los receptores de mediadores

El bloqueo farmacológico de los receptores de los leucotrienos mejora el asma al impedir la acción broncoconstrictora de estos mediadores. Con esta finalidad se utilizan el montelukast y el zafirlukast, y se están valorando otros, como el pranlukast. Se administran por vía oral, en dosis de 10 mg/día, el montelukast (5 mg en niños), y de 20 mg/12 h, el zafirlukast. Las tomas no deben coincidir con las comidas.

Estos fármacos se consideran auxiliares de los otros antiasmáticos, y con frecuencia permiten reducir las dosis de corticoides. Parecen ser especialmente útiles en la prevención del asma provocada por el ejercicio físico y en la producida por sensibilidad al ácido acetilsalicílico. Tienen muy pocos efectos secundarios. En ocasiones producen cefalea e intolerancia digestiva. Ninguno de ellos es eficaz en la crisis asmática aguda, en la que no se deben administrar, ya que incluso pueden agravarla.

Se están valorando otros fármacos que inhiben la síntesis de los leucotrienos, como el zileuton, que inhibe la 5-lipooxigenasa, y también anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la IgE circulante, como el omalizumab, lo que parece disminuir la respuesta a los alérgenos inhalados.

INHALADORES

Los inhaladores dosificadores se utilizan ampliamente para administrar los fármacos antiasmáticos por vía inhalatoria.

Las ventajas de la vía inhalatoria para la administración de fármacos antiasmáticos son su co-

modidad y la rapidez de acción. Esta última es especialmente útil en el caso de los broncodilatadores; si el broncoespasmo es poco importante, a menudo se controla en segundos con una sola dosis.

El principal inconveniente de la vía inhalatoria es que el efecto suele ser muy fugaz. A excepción del salmeterol y el formoterol, el efecto broncodilatador dura como máximo seis horas, y a menudo menos. Por otra parte, se ha sugerido que el uso (y abuso) de los fármacos estimulantes β_2 , por vía inhalatoria incluso los selectivos β_2 , puede aumentar la hiperreactividad bronquial y producir arritmias, lo que podría contribuir al mantenimiento de la actual tasa de mortalidad en el asma.

Existen dos tipos de inhaladores: los presurizados y los de polvo.

En los inhaladores presurizados, el fármaco se encuentra en forma líquida y el envase contiene un gas a presión. Mediante una pulsación, se libera una cantidad fija de fármaco en forma de aerosol micronizado, lo que debe coincidir con la inspiración del paciente para que el fármaco penetre en las vías respiratorias. Los inhaladores de polvo no contienen gas a presión, y el fármaco está en forma de polvo micronizado; la propia fuerza inspiratoria del paciente es lo que impulsa el fármaco hacia las vías respiratorias.

Cuando se utilizan inhaladores se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Los fármacos estimulantes β_2 de efecto corto (p. ej., salbutamol) sólo suelen utilizarse por vía inhalatoria en las fases de agudización del asma, como complemento de otra medicación basal que habitualmente será un corticoide o una cromona. Los estimulantes β_2 de efecto prolongado (p. ej. salmeterol) pueden utilizarse por vía inhalatoria cada 12 horas como medicación de base, pero no son especialmente útiles para controlar una crisis aguda de broncoespasmo.

2. Los inhaladores que contienen broncodilatadores sólo son eficaces en las crisis leves o moderadas de broncoespasmo. La falta de una respuesta clara después de dos dosis seguidas, correctamente administradas, debe ser motivo suficiente para considerar la crisis como importante. Si esta situación persiste, el enfermo debería acudir cuanto antes a un centro médico.

3. La repetición excesiva de las inhalaciones de un estimulante selectivo β_2 puede ser peligrosa, ya que, como se ha indicado, mantienen algún poder estimulante sobre los receptores β_1 y en dosis altas pueden producir taquiarritmias potencialmente graves. Por consiguiente, hay que advertir a los enfermos que nunca se administren más de 2 dosis seguidas, y que no las repitan antes de 4 horas.

4. Es fundamental enseñar a los enfermos la técnica para utilizar el inhalador, o por lo menos asegurarse de que la conocen, ya que una técnica deficiente puede anular los beneficios del tratamiento. Se ha demostrado que una proporción importante de enfermos realiza incorrectamente las inhalaciones.

El inhalador presurizado debe agitarse energicamente antes de su uso y colocarse en posición vertical, sujeto entre el índice y el pulgar, con la boquilla hacia abajo y ésta situada firmemente entre los labios. Algunos enfermos no tienen fuerza suficiente para realizar la pulsación. Otros interrumpen la inspiración en el momento de recibir sobre la faringe el chorro del aerosol, con lo que la dosis no penetra en los bronquios. Es imprescindible continuar la inspiración después de pulsar el aerosol, y mantener el aire dentro de los pulmones el mayor tiempo posible (al menos 10 segundos). Si se han prescrito dos dosis del inhalador, se debe esperar un minuto antes de administrar la segunda.

5. Los niños rara vez usan correctamente el inhalador presurizado, ya que suelen ser incapaces de coordinar la inspiración con la pulsación del inhalador, lo que ocurre también con algunos adultos. Cuando se comprueba que la técnica utilizada es incorrecta, y que no son capaces de aprenderla, se puede utilizar un reservorio (comercializado como cámara de inhalación) entre el inhalador y la boca. Al pulsar el inhalador, la dosis queda almacenada en el reservorio, y luego se inhala al inspirar normalmente.

6. Los corticoides y las cromonas inhalados se suelen administrar también con inhaladores similares. La técnica y las precauciones son las mismas.

7. El gas de los inhaladores presurizados es irritante y puede producir tos; en este caso, la administración del fármaco es casi imposible. Con al-

gunos preparados (corticoides y terbutalina) se pueden utilizar inhaladores de polvo micronizado, que no contienen gas y que, por tanto, no son irritantes. El fármaco se recibe directamente al inspirar con fuerza a través del inhalador, después de haber girado media vuelta el disco que lleva en la base. También en este caso hay que asegurarse de que la técnica empleada es la adecuada, dando si es necesario las instrucciones oportunas. Después de la inhalación se recomienda beber un vaso de agua para arrastrar los restos de fármaco que hayan quedado adheridos a la mucosa bucal y faríngea, que pueden producir molestias o candidiasis.

FÁRMACOS CONTRAINDICADOS O PELIGROSOS EN EL ASMA

Betabloqueantes

Estos fármacos tienden a producir broncoespasmo al bloquear la estimulación de los receptores β_2 por las catecolaminas endógenas. Este efecto, que no es apreciable en las personas sanas, puede ser muy importante en los pacientes asmáticos. La administración de una sola dosis de un betabloqueante puede precipitar o agravar extraordinariamente una crisis asmática.

Los betabloqueantes cardioselectivos (p. ej., atenolol) son menos peligrosos en los pacientes asmáticos, pero también hay que administrarlos con prudencia.

Ácido acetilsalicílico y AINE

Pueden desencadenar crisis asmáticas, especialmente en casos de asma intrínseca, por lo que también hay que emplearlos con prudencia.

Narcóticos y sedantes

Los narcóticos, por ser potentes depresores del centro respiratorio, están totalmente contraindicados en las crisis asmáticas. El más peligroso es la morfina, que además de ser el más potente depresor del centro respiratorio, puede agravar el broncoespasmo al provocar la liberación de algunos mediadores. No hay que olvidar que la codeína, que se encuentra en muchos jarabes antitusígenos, es también un narcótico. Incluso los ansiolíticos,

como las benzodiacepinas, pueden ser muy peligrosos en el asma. Durante las crisis asmáticas, es frecuente que exista un componente de ansiedad importante, pero hay que resistir a la tentación de sedar al enfermo, ya que puede presentar súbitamente hipoventilación y acidosis respiratoria. El mejor «sedante», en estos casos, es vencer el broncoespasmo con la medicación específica.

Inhibidores de la MAO y tricíclicos

Como se ha indicado en el Capítulo 21, todos los antidepresivos, y especialmente los inhibidores irreversibles de la MAO, son incompatibles con los fármacos adrenérgicos, ya que pueden desencadenar crisis hipertensivas.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

Broncoespasmo leve

Antes de instaurar un tratamiento farmacológico antiasmático, es útil intentar identificar y eliminar los posibles factores desencadenantes indicados anteriormente, asegurar una hidratación adecuada, interrumpir el uso del tabaco, evitar los ambientes con polvo o humos, y tratar específicamente las infecciones bronquiales bacterianas. Si el asma es preferentemente nocturna, puede ser útil un tratamiento basal con una teofilina oral de liberación lenta, o un estimulante selectivo β_2 de acción prolongada (terbutalina lenta oral o salmeterol en inhalación). En el asma provocada por el ejercicio, se puede utilizar uno de los bloqueantes de receptores de los leucotrienos, o administrar 1-2 inhalaciones de un estimulante selectivo β_2 una hora antes de comenzar el ejercicio.

Broncoespasmo moderado

Si las medidas anteriores no son suficientes, se administrará una cromona o un corticoide inhalado, al menos durante 1-2 meses, y se puede añadir un bloqueante de receptores de leucotrienos. En las

crisis de agudización se utiliza un agente estimulante selectivo β_2 inhalado, con las recomendaciones señaladas. También se puede utilizar un estimulante selectivo β_2 oral.

Broncoespasmo grave

Cuando las crisis asmáticas son importantes y se repiten con frecuencia, normalmente hay que añadir corticoides por vía sistémica (oral o intramuscular) a la medicación anterior. Generalmente se administra una dosis alta de prednisolona o 6-metilprednisolona durante 3-4 días, reduciendo la dosis en días sucesivos hasta dejar la más baja posible.

Estado asmático

Como ya se ha indicado, las crisis asmáticas suelen mejorar con el tratamiento farmacológico, o incluso espontáneamente, pero en algunos casos se van agravando progresivamente, incluso con tratamiento, hasta llegar al estado asmático.

En estas circunstancias es aconsejable el ingreso hospitalario, a ser posible en una unidad de cuidados intensivos, donde se pueda vigilar adecuadamente la situación clínica y analítica, especialmente los gases en sangre arterial. El tratamiento incluye siempre un estimulante selectivo β_2 por vía inhalatoria o intravenosa, y un corticoide en dosis altas, también por vía intravenosa. Esto, unido a las medidas generales (hidratación y humidificación adecuadas, y tratamiento de las posibles infecciones respiratorias), suele ser suficiente para controlar el estado asmático.

Si a pesar de estas medidas la situación clínica y respiratoria empeora, es necesario recurrir a la intubación traqueal y a la ventilación mecánica con respirador hasta que ceda el broncoespasmo.

Un control clínico adecuado del enfermo asmático debería reducir los episodios de estado asmático. Hay que advertir a los enfermos asmáticos que deben acudir lo antes posible a un centro sanitario si su crisis asmática va empeorando y no responde al tratamiento habitual.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

El asma bronquial es una enfermedad importante, a la que hay que prestar la debida atención para reducir la morbilidad y mortalidad que conlleva.

2.

Los antiinflamatorios, sobre todo los corticoides y las eromonas por vía inhalatoria, son actualmente los fármacos de primera línea en el tratamiento del asma, ya que actúan sobre la inflamación de la mucosa y la submucosa bronquiales, que es la causa fundamental de la enfermedad. Los broncodilatadores son muy útiles en las fases agudas, pero deben considerarse como fármacos sintomáticos.

3.

Es muy importante vigilar la situación del enfermo después de la administración de un antiasmático. Si no se aprecia una mejoría en el broncoespasmo y el enfermo continúa disneico e inquieto, es probable que haya que cambiar la dosis o el fármaco empleado.

4.

Es fundamental enseñar a los enfermos el manejo de los inhaladores, tanto los presurizados como los de polvo, y

asegurarse de que los utilizan correctamente. En el asma muchos fracasos terapéuticos aparentes se deben en realidad a una técnica defectuosa en el uso de los inhaladores; se ha comprobado que la mayoría de los enfermos (tanto niños como adultos) no los utiliza adecuadamente. Portante, no se debe dar por sentado que el enfermo ya sabe cómo utilizarlos, sino comprobarlo y, si es necesario, enseñar o corregir la técnica.

5.

Es imprescindible advertir a los enfermos asmáticos que no deben abusar de los inhaladores de agentes adrenérgicos. Nunca se deben administrar más de dos dosis seguidas, y se deben esperar

al menos cuatro horas hasta repetirla. Una cantidad mayor de fármaco no será más eficaz, y puede provocar taquicardia y arritmias graves, especialmente en las personas mayores. Si una crisis asmática no mejora con el tratamiento habitual, se debe acudir a un centro sanitario, antes de llegar a la situación de estado asmático.

6.

Puede ser útil enseñar a Los enfermos asmáticos a valorar

la cantidad de fármaco que queda en un inhalador presurizado; así pueden evitar quedarse sin fármaco en situaciones especiales (viajes, vacaciones). Para ello se introduce el envase metálico del inhalador (sin la cubierta de plástico) en un recipiente con agua: el envase lleno se irá al fondo, y el vacío o casi vacío flotará en posición horizontal. Si el envase está mediado, quedará sumergido en posición vertical, con el fondo del tubo hacia abajo y asomando la embocadura en la superficie.

7.

Hay que poner especial cuidado cuando se administra teofilina a niños pequeños, ya que puede producirles excitación y convulsiones.

8.

Conviene advertir a los pacientes asmáticos que no añadan por su cuenta ningún otro fármaco al tratamiento, ya que algunos pueden empeorar extraordinariamente su enfermedad. Los más importantes en este sentido son todos los depresores del sistema nervioso central (mórficos, benzodiacepinas), los beta-bloqueantes, el ácido acetilsalicílico y los AINE.

Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes. Otros fármacos utilizados en las enfermedades respiratorias

ANTITUSÍGENOS

La tos es un complejo acto reflejo, casi siempre destinado a mantener las vías respiratorias libres de cuerpos extraños, entre ellos el moco bronquial. Así pues, la tos ha de considerarse en principio como un mecanismo de defensa del aparato respiratorio, del que no conviene prescindir. Al contrario, casi siempre será útil animar al enfermo a que tosa para eliminar las secreciones bronquiales, que de otro modo pueden llegar a obstruir las vías respiratorias y producir atelectasias e infecciones.

Únicamente en los casos en los que la tos se origina por irritación de la faringe o la laringe, sin participación de las vías respiratorias (la llamada tos irritativa o tos seca), se puede intentar eliminarla. Sin embargo, en la mayoría de los casos la tos se origina en las propias vías respiratorias, y en estas circunstancias casi nunca está indicado eliminarla, salvo que resulte peligrosa por otros motivos.

Fármacos antitusígenos

Los fármacos antitusígenos atenúan el reflejo de la tos. Los más eficaces son algunos mórficos, como la codeína y la dihidrocodeína, que actúan sobre el sistema nervioso central, deprimiendo un supuesto centro de la tos. En realidad, todos los mórficos pueden suprimir la tos, pero con este fin sólo se utiliza la codeína porque las dosis efica-

ces para atenuar la tos son muy inferiores a las que habitualmente producen adicción. De todas formas, y aunque rara vez ocurre, la codeína puede llegar a producir adicción. Se utiliza por vía oral, en forma de comprimidos, gotas o jarabe, en una dosis de 10-20 mg/6 h. La dosis de dihidrocodeína es de 60-120 mg/día en los adultos. En los niños, ambos fármacos están contraindicados.

El dextrometorfano, un derivado de los mórficos, tiene también una acción central. Parece ser igual de eficaz que la codeína, pero carece de sus efectos secundarios, por lo que se puede utilizar en los niños.

Existe una serie de antitusígenos de síntesis, de acción periférica, es decir, que actúan inhibiendo las terminaciones nerviosas bronquiales donde se origina la tos, y cuya eficacia es dudosa.

En muchas ocasiones, un simple emoliente (jarabe simple o caramelos) puede ser tan eficaz para suprimir una tos irritativa faríngea como los fármacos antitusígenos.

Los llamados balsámicos, como el mentol o el eucaliptol, son sustancias aromáticas de origen vegetal que supuestamente actuarían como antitusígenos reduciendo la sensibilidad de los receptores bronquiales de la tos. Aunque nunca se ha podido demostrar su efecto terapéutico, se pueden administrar en forma de vahos como remedio casero, aunque es probable que el mayor beneficio de los vahos derive del propio vapor de agua.

Existen preparados balsámicos para su administración intramuscular, generalmente asociados a antibióticos, que no deben utilizarse.

MUCOLÍTICOS

En algunos procesos inflamatorios crónicos de las vías respiratorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se producen secreciones abundantes y espesas, que se adhieren a las paredes bronquiales y son difíciles de eliminar mediante la tos, por lo que favorecen la obstrucción bronquial y las atelectasias. En estas circunstancias, serían útiles los mucolíticos, es decir, los fármacos capaces de fluidificar las secreciones bronquiales.

En realidad, el espesamiento del moco bronquial se debe en muchos casos a una inadecuada hidratación general o a una escasa humidificación del aire inspirado. A menudo, basta con corregir estos factores para que las secreciones bronquiales se fluidifiquen y puedan ser expectoradas.

Fármacos mucolíticos

Los mucolíticos clásicos, como la acetilcisteína y el mercapto-etano-sulfonato de sodio (MESNA), se administran por vía inhalatoria para actuar localmente en el interior del bronquio, y pueden ser útiles en algunos casos de obstrucción bronquial por retención de moco. Pueden producir broncoespasmo, y la acetilcisteína tiene un olor desagradable.

Los fármacos denominados mucorreguladores, como la bromhexina y el ambroxol, se supone que actúan sobre el mecanismo bioquímico de las glándulas secretoras del bronquio, que producirían un moco menos viscoso. Se administran por vía oral. A pesar de su frecuente empleo, nunca se ha demostrado definitivamente su utilidad.

La dornasa α se puede considerar como un mucolítico especial. Está indicada únicamente en la fibrosis quística, y actúa rompiendo el moco bronquial viscoso característico de esta enfermedad, mejorando la función respiratoria. Se obtiene por técnica recombinante y se administra por medio de un nebulizador de aire comprimido, en dosis de 2500 U/día. Puede producir reacciones de hipersensibilidad.

EXPECTORANTES

Los expectorantes son fármacos capaces de estimular la expectoración de las secreciones bronquiales, pero este concepto no está bien definido. Algunos productos utilizados tradicionalmente como expectorantes, como las sales orgánicas e inorgánicas de yodo, son en realidad auténticos irritantes de las vías respiratorias, que responden secretando más moco, que se expectora. Además, las sales de yodo pueden producir alteraciones cutáneas y sabor metálico (yodismo), por lo que no deben emplearse.

Las causas de una expectoración insuficiente suelen ser la falta de fuerza para toser, una hidratación inadecuada o la inhibición de la tos por el dolor (por cirugía torácica o fracturas costales). En estos casos, una buena fisioterapia respiratoria, una hidratación adecuada del aire inspirado y la administración de analgésicos suelen ser el mejor método para que el enfermo expectore.

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

α_1 -Antitripsina

El déficit congénito de α_1 -antitripsina es una enfermedad hereditaria que produce bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasias y cirrosis hepática. Además del tratamiento específico de las infecciones respiratorias, se puede utilizar un preparado de α_1 -antitripsina, que se administra por vía intravenosa en dosis de 60 mg/kg una vez a la semana, y que, en algunos casos, produce una mejoría de las lesiones pulmonares.

Tensioactivo pulmonar

El agente tensioactivo pulmonar es una sustancia que secretan los neumocitos alveolares y que proporciona estabilidad a los alvéolos debido a su baja tensión superficial. En algunas neumopatías agudas, sobre todo en el llamado *síndrome de distress respiratorio agudo*, se produce una destrucción del agente tensioactivo pulmonar, lo que ocasiona una inestabilidad de los alvéolos con tendencia al colapso alveolar. Existen preparados de tensioactivo pulmonar, de origen bovino y porcino, que se administran por vía inhalatoria en un

intento de restituir el tensioactivo pulmonar definitorio. Los resultados son poco claros.

Palivizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal que se utiliza como preventivo de las infecciones pulmo-

res por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños con displasia pulmonar u otras neumopatías crónicas. Se administra por vía intramuscular, en dosis de 15 mg/kg, una vez al mes durante los meses de invierno.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Hay que tener precaución al administrar a los niños jarabes para la tos, ya que muchos contienen codeína o dihidrocodeína. Ambos fármacos son opiáceos y están contraindicados en los niños.

2.

Uno de los mejores mucolíticos es el agua. Una buena hidratación general y una

adecuada humidificación del aire inspirado son habitualmente las medidas más eficaces para que el enfermo pueda expectorar. También es importante el tratamiento del dolor si éste impide la tos, así como la fisioterapia respiratoria.

3.

Es muy dudoso que los vahos de balsámicos tengan utili-

dad terapéutica. Su efecto beneficioso se debe muy probablemente al propio vapor de agua, que actúa indirectamente como mucolítico y expectorante, y que también puede ser beneficioso en las laringitis agudas. Los balsámicos nunca deben administrarse por vía parenteral.

SECCIÓN VII

Farmacología del sistema hematopoyético

- 30 Factores antianémicos**
- 31 Anticoagulantes**
- 32 Fibrinolíticos y antifibrinolíticos. Antiagregantes plaquetarios**
- 33 Factores de la coagulación. Factores estimulantes de la hematopoyesis**

CAPÍTULO 30

Factores antianémicos

INTRODUCCIÓN

Algunas anemias se deben a un déficit de los elementos que la médula ósea necesita para la síntesis de hematíes (eritropoyesis), fundamentalmente hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico. Cuando la anemia se debe a la falta específica de alguno de estos elementos, su administración farmacológica puede mejorarla o curarla. Estos elementos, conocidos en farmacología como factores antianémicos, se utilizan también en ocasiones en algunos síndromes de displasia medular y en la fase de recuperación de una anemia producida por otra causa (p. ej., hemorrágica).

HIERRO

Necesidades diarias de hierro

El hierro forma parte de la molécula de la hemoglobina. La mayor parte del hierro necesario para la síntesis de la hemoglobina se obtiene de los hematíes que continuamente se destruyen; es decir, el hierro se recicla. Sin embargo, hay una pequeña pérdida que el organismo debe reponer mediante el aporte exógeno, normalmente mediante la dieta. Esta pérdida, que representa por tanto las necesidades diarias de hierro, es de alrededor de 1 mg/día en los varones adultos, de 1 a 2 mg/día en los niños, adolescentes y mujeres menstruan-tes, y de 2 a 5 mg/día en las mujeres embaraza-das.

El hierro se adquiere normalmente de la dieta, pero sólo se absorbe un 10-20 % del que se ingiere; el resto se elimina con las heces. Por lo tanto, para que se absorban las cantidades indicadas en cada caso, la dieta diaria debe contener 10 mg de hierro para un varón adulto, 20 mg para los niños, adolescentes y mujeres menstruantes, y 50 mg para las mujeres embarazadas.

Una dieta normal contiene de 20 a 30 mg de hierro. Por consiguiente, las necesidades de hie-rrro suelen quedar cubiertas por la dieta, excepto en las mujeres embarazadas, que requieren un suplemento.

El hierro se absorbe casi exclusivamente en el duodeno, en forma ferrosa. Al pasar a la sangre, se une a una proteína transportadora, la transfe-rrina, y de ella pasa a la médula ósea, donde se utiliza, incorporándose a la hemoglobina de los hematíes, o se almacena en forma de ferritina.

Causas de anemia ferropénica

La anemia por falta de hierro se denomina ferropénica, y se caracteriza por la presencia de microcitosis (hematíes más pequeños de lo normal) e hipocromía (hematíes con menor contenido de he-moglobina de lo normal para su volumen). El hie-rrro plasmático desciende (normal: 75-125 µg/100 mL).

Las causas que pueden conducir a una caren-cia de hierro, y por tanto a una anemia ferropéni-ca, son las siguientes:

Dieta insuficiente en hierro

Los alimentos ricos en hierro son la carne, el pescado y algunas legumbres. Las dietas pobres en estos elementos conducen a un déficit de hierro.

Déficit de absorción del hierro

El hierro de la dieta no se absorbe cuando existe un síndrome de malabsorción o cuando se ha extirpado quirúrgicamente parte del duodeno.

Pérdida excesiva de hierro

Las hemorragias agudas, y sobre todo las crónicas, representan una pérdida continua de hemoglobina y por tanto de hierro, que no se puede reciclar. En estas circunstancias, la dieta suele ser insuficiente para satisfacer la demanda de hierro de la médula ósea. Otra pérdida normal son las menstruaciones, razón por la que las mujeres menstruantes necesitan reponer algo más de hierro que los varones. Si las menstruaciones son anormalmente copiosas o frecuentes (hipermenorrhea o polimenorrhea), las pérdidas son también mayores.

Embarazo

El embarazo representa otra pérdida de hierro, ya que la madre cede al feto la cantidad de hierro que necesita en su desarrollo. En estas circunstancias, una dieta normal suele ser insuficiente para satisfacer las necesidades de este elemento.

Preparados farmacológicos de hierro

El hierro se utiliza en el tratamiento de todas las formas de anemia ferropénica. Los preparados farmacológicos de hierro que más se emplean son las sales ferrosas, tanto inorgánicas, como el sulfato ferroso, como orgánicas, como el gluconato o el protocinsuccinilato ferroso. Se administran por vía oral, que es la vía de elección, preferiblemente en ayunas.

Por vía oral, todas las sales de hierro pueden producir intolerancia, en forma de molestias gástricas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Parece que el protocinsuccinilato se tolera mejor que los demás. Existen preparados de hierro de liberación lenta que producen menos molestias gástricas, pero esto seguramente se debe a que parte del hierro se libera ya en el yeyuno, donde apenas se absorbe; actualmente se duda de su utilidad.

Existen preparados bebibles de sales ferrosas. Se aconseja tomarlos diluidos en agua o zumo, o sorberlos a través de una pajita, ya que si se beben directamente pueden manchar los dientes de negro.

La dosis de hierro por vía oral oscila entre 200 y 300 mg/día, de los que se pueden absorber de 60 a 90 mg, ya que en los estados ferropénicos la proporción de hierro de la dieta que se absorbe puede aumentar hasta el 30 %. Esta cantidad es suficiente para reponer las pérdidas y mejorar la anemia. El tratamiento se mantiene habitualmente durante un mínimo de 4 meses, pero es frecuente tener que cambiar de preparado buscando el que produzca menos molestias digestivas.

Cuando se administran sales de hierro por vía oral, las heces adquieren un color oscuro, incluso negro, debido a la porción que no se absorbe (70-80 %). Es importante advertir de este hecho al enfermo, ya que se observa la misma coloración negra de las heces cuando se sangra por el tubo digestivo. Si existen dudas sobre la causa de dicha coloración negra, se realizará un análisis de las heces para detectar sangre oculta.

Si el hierro oral se tolera mal, o la anemia no ha mejorado después de tres meses, se puede recurrir a los preparados parenterales de hierro. Los más utilizados son los compuestos de hierro y dextranso y los de hierro y sorbitol, por vía intramuscular. La dosis habitual es de 25 mg (0.5 mL) al comienzo, y después 50-100 mg cada 2-3 días. Aunque es poco frecuente, a veces se producen reacciones anafilácticas, con exantema, artralgias y fiebre. Cuando los preparados de hierro se inyectan mediante una técnica estándar, puede quedar una mancha negruzca en la piel en el lugar de la inyección; para evitarlo se recomienda emplear la técnica de inyección en Z. El enfermo debe suspender los preparados de hierro por vía oral al menos 72 horas antes de que se inyecten los preparados de hierro por vía intramuscular.

Existe un preparado de hierro-sacarosa (complejo de sacarosa e hidróxido de hierro) para su administración por vía intravenosa, que puede estar indicado cuando sea urgente aportar hierro y no se pueda utilizar la vía oral. Se administra por inyección intravenosa lenta o, preferiblemente, mediante perfusión continua después de diluirlo

en solución salina. Antes de administrar la dosis total (que se calcula mediante el peso corporal y la cifra basal de hemoglobina), es necesario administrar una dosis de prueba, ya que puede producir reacciones alérgicas o anafilactoides graves.

VITAMINA B₁₂

El déficit de vitamina B₁₂ produce anemia perniciosa, que se caracteriza por ser megaloblástica (hemáties de tamaño mayor de lo normal) y acompañarse de diversos trastornos del sistema nervioso. El nivel plasmático de la vitamina está disminuido.

Necesidades diarias de vitamina B₁₂

Las necesidades de vitamina B₁₂ son de 1 -2 µg/día. La vitamina se encuentra en la mayor parte de los alimentos de origen animal (carne, leche, huevos, pescado). En el estómago, se une al llamado factor intrínseco (la propia vitamina es el factor extrínseco), secretado por las células parietales del estómago. El complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco recorre el yeyuno, y se absorbe exclusivamente en el íleon terminal.

Una dieta normal contiene alrededor de 100 mg de vitamina B₁₂. Por otra parte, en condiciones normales los depósitos corporales de la vitamina son cuantiosos, por lo que para presentar un déficit por este motivo sería necesario hacer durante años una dieta carente de vitamina B₁₂.

Causas de déficit de vitamina B₁₂

En la práctica, las causas más frecuentes de déficit de vitamina B₁₂ son la aquilia (falta de secreción de jugo gástrico, y por tanto también de factor intrínseco), las resecciones quirúrgicas del estómago o del íleon terminal, los síndromes de malabsorción que afecten al íleon terminal y el síndrome de asa ciega. Más rara vez el déficit pue-

de deberse a una dieta inadecuada, lo que puede ocurrir en personas vegetarianas estrictas. En todos estos casos, así como en algunas displasias medulares, está justificada la administración farmacológica de vitamina B₁₂.

Preparados farmacológicos de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ se administra habitualmente por vía intramuscular, en dosis de 1 mg cada 2-3 días. Cuando mejora la anemia, lo que suele ocurrir rápidamente, se debe administrar 1 mg intramuscular al mes como dosis de mantenimiento. La mejoría neurológica suele ser más lenta que la hematológica.

ÁCIDO FÓLICO

Su déficit produce también anemia megaloblástica, pero con pocos o ningún signo neurológico.

Necesidades diarias de ácido fólico

Las necesidades diarias de ácido fólico son de 50-100 µg (400 µg durante el embarazo), pero como existe en grandes cantidades en la mayor parte de los alimentos, tanto animales como vegetales, su carencia es infrecuente y se limita casi exclusivamente a algunos síndromes de malabsorción y a las últimas fases del embarazo.

Preparados farmacológicos de ácido fólico

Cuando se demuestra que existe un déficit de ácido fólico (por el descenso de sus niveles plasmáticos), se administra por vía oral, en dosis de 10-15 mg/día. En el embarazo, se aconseja una dosis similar, especialmente durante el primer trimestre.

Conviene tener en cuenta que algunos fármacos, como la fenitoína, la primidona y la carbamazepina, pueden bloquear la absorción intestinal de ácido fólico.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1. Hay que advertir a los enfermos que toman sales de hierro que sus heces serán muy oscuras o negras. Como se produce la misma coloración de las heces cuando existe un sangrado activo en la porción superior del tubo digestivo, si hay dudas, conviene hacer un análisis de sangre oculta en heces, que será negativo si la coloración se debe únicamente a la medicación.
2. Conviene tomar las sales de hierro en ayunas. Si producen muchas molestias gástricas, se pueden tomar con las comidas, pero esto reducirá su absorción y, por tanto, su eficacia.
3. Se recomienda tomar los preparados líquidos de hierro diluidos o con pajita, para evitar manchas negras en los dientes.
4. Si se utilizan preparados orales de hierro de liberación lenta, los comprimidos deben tragarse enteros.
5. Al inyectar un preparado de hierro por vía intramuscular, conviene utilizar la técnica en Z para evitar la aparición de manchas negras (permanentes) en la piel.
6. Si es preciso inyectar un preparado de hierro por vía intravenosa, deberá administrarse previamente una dosis de prueba, ya que la dosis total puede, en algunos casos, producir reacciones anafilactoides graves, con hipotensión y shock. En cualquier caso, estos preparados se administran en perfusión continua, previa dilución en solución salina.

CAPÍTULO 31

Anticoagulantes

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes son fármacos que inhiben parcialmente el proceso normal de la coagulación de la sangre. Esto se realiza de forma deliberada y controlada en ciertas situaciones clínicas, en las que reducir la capacidad de formación de trombos puede ser beneficioso para el enfermo. Sin embargo, esta reducción de la capacidad de formación de trombos aumenta el riesgo de sangrado, por lo que el empleo de fármacos anticoagulantes siempre conlleva el riesgo de causar hemorragias. Así pues, los anticoagulantes son fármacos muy útiles pero potencialmente peligrosos, y hay que manejarlos con cuidado.

En la Figura 31-1, se muestra esquemáticamente el proceso normal de la coagulación de la sangre, en el que interviene una serie de factores que aparecen en el Cuadro 31-1. En la Figura 31-1 se indican también los puntos en los que actúan los diversos anticoagulantes.

INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Las indicaciones generales de los anticoagulantes son las siguientes:

- Enfermedades tromboembólicas venosas, como las tromboflebitis profundas y la embolia pulmonar.

- Trombosis y embolias arteriales, incluidos algunos síndromes trombóticos cerebrales y coro-

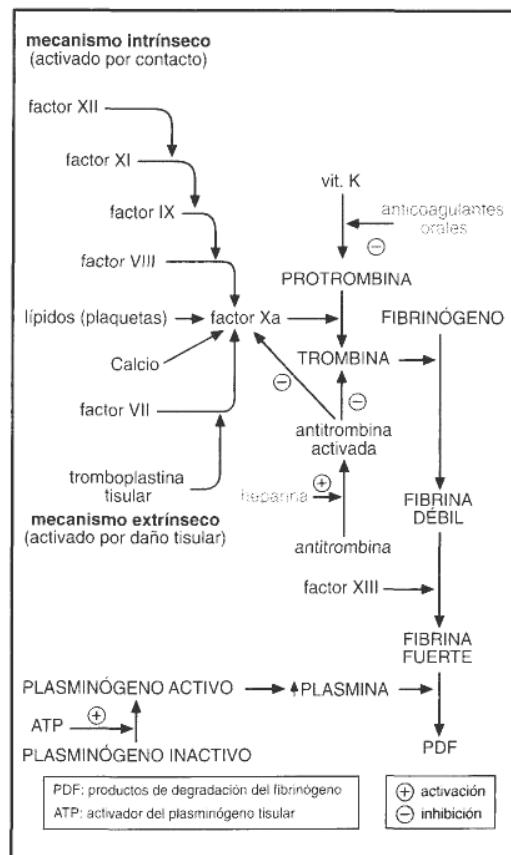


Fig. 31-1. Esquema de la coagulación sanguínea y del mecanismo de la fibrinólisis.

Cuadro 31-1	FACTORES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Tromboplastina tisular
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina o factor lábil
Factor VII	Proconvertina o factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico A
Factor IX	Factor antihemofílico B, o factor Christmas
Factor X	Factor Stuart-Power
Factor XI	Factor antihemofílico C, o factor Rosenthal
Factor XII	Factor de contacto, o factor Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina

narios agudos (angina inestable e infarto sin onda Q).

- Profilaxis de las embolias arteriales en situaciones potencialmente embolígenas, como la fibrilación auricular crónica.
- Profilaxis de las trombosis venosas en enfermos de alto riesgo, tanto médicos como quirúrgicos (postoperados, inmovilizados).
- Profilaxis de las trombosis sobre prótesis vasculares, sobre todo válvulas cardíacas no biológicas.
- Utilización de circuitos sanguíneos extracorpóreos, como en la diálisis y en las bombas de circulación extracorpórea para cirugía cardiovascular.
- Estados en los que la coagulación está aumentada, con tendencia a la formación espontánea de trombos (trombofilia), como en el llamado síndrome fosfolípido, en el déficit (congénito o adquirido) de antitrombina, en los déficit de las proteínas S y C, y en las mutaciones genéticas del gen de la protrombina.

TIPOS DE ANTICOAGULANTES

Hay tres tipos de anticoagulantes: a) las heparinas, que son productos biológicos que inhiben la trombina a través de la activación de la antitrombina; b) los inhibidores selectivos del factor Xa o de la trombina, de los que algunos son productos biológicos y otros productos de síntesis; c) los antagonistas de la vitamina K, conocidos habitualmente como anticoagulantes orales, que son productos de síntesis.

Todos los anticoagulantes se pueden utilizar en las situaciones clínicas indicadas, pero existen importantes diferencias entre ellos en cuanto a las indicaciones, las vías de administración, el comienzo y la duración del efecto anticoagulante, y el control analítico que precisa su utilización.

Heparinas

Existen dos clases de heparinas: heparina estándar o no fraccionada (HNF), que tiene un peso molecular medio de $15\ 000 \pm 6000$ Da, y hepari-

Cuadro 31-2**HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR DISPONIBLES****DOSIS HABITUAL CON INDICACIÓN PROFILÁCTICA**

Bemiparina (Hibor®)	2500-3500 U/24 h, vía subcutánea
Dalteparina (Fragmin®)	5000-7500 U/24 h, vía subcutánea
Enoxaparina (Clexane®)	20 mg (0.2 mL)/24 h, vía subcutánea
Nadroparina (Fraxiparina®)	7500 U (0.3 mL)/24 h, vía subcutánea
Tinzaparina (Innohep®)	12 000 U/24 h, vía subcutánea

ñas de bajo peso molecular (HBPM), con un peso molecular medio entre 4000 y 6000 Da.

La heparina estándar o HNF se presenta en forma de sal sódica o cálcica.

Las HBPM actualmente disponibles se muestran en el Cuadro 31-2. En otros países se dispone además de ardeparina y reviparina. Todas ellas tienen efectos similares, pero no todas están autorizadas para las diversas indicaciones.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de todas las heparinas consiste en activar la antitrombina (véase Fig. 31-1), una proteína plasmática que, una vez activada, tiene la propiedad de inhibir diversos factores de la coagulación. En el caso de la HNF, esta inhibición se realiza fundamentalmente sobre la trombina (factor IIa). En consecuencia, disminuye la formación de fibrina y, por tanto, de trombos. Si en el plasma no existe antitrombina (véase más adelante), la HNF apenas altera la coagulación. En el caso de las HBPM, la antitrombina activada inhibe preferentemente el factor Xa.

Dosificación y presentación

Las heparinas pueden dosificarse en miligramos o en unidades biológicas.

En la dosificación de la heparina sódica estándar (HNF) todavía se utilizan indistintamente los miligramos y las unidades, lo que obliga a conocer perfectamente el método para convertir tanto los miligramos como las unidades en unidades de volumen, que en definitiva es lo que se administra al enfermo. En este caso es muy importante recordar que, previo acuerdo internacional, 1 mg de heparina equivale a 100 U biológicas («regla de oro de la heparina»).

La HNF sódica se presenta en viales, y existe en concentraciones del 1 y el 5 %.

En el Cuadro 31-3, se indican las concentraciones por mililitro de las dos presentaciones (1 y 5 %) de la heparina estándar (HNF) sódica, expresadas en miligramos y en unidades.

La HNF cálcica se presenta en jeringas precargadas, y existen varias concentraciones (del 5 al 25 %). Actualmente se utiliza muy poco.

Las HBPM se presentan también en jeringas

Cuadro 31-3**CONCENTRACIONES EN UNIDADES (U)
Y MILIGRAMOS (mg) DE LA HEPARINA
ESTÁNDAR (HNF) SÓDICA**

U / mL	mg / mL
1 %	5 %

Heparina estándar sódica

1000 5000

10 50

precargadas con distintas cantidades. La nadroparina, la dalteparina, la tinzaparina y la bemiparina se dosifican en unidades; la enoxaparina, en miligramos.

Vías de administración

Las heparinas se administran únicamente por vía parenteral. La HNF sódica puede utilizarse por vía intravenosa o subcutánea. La HNF cálcica se administra exclusivamente por vía subcutánea. Las HBPM se administran habitualmente por vía subcutánea, y en ocasiones por vía intravenosa. Ninguna heparina debe administrarse por vía intramuscular, por el peligro de provocar hemorragias intramusculares.

Heparina estándar sódica no fraccionada

Se utiliza, por vía intravenosa, en situaciones clínicas agudas en las que ya se ha producido un fenómeno tromboembólico y se desea conseguir rápidamente un estado de anticoagulación para evitar nuevas trombosis, como por ejemplo en las trombosis venosas profundas, sobre todo si ya se ha producido una embolia pulmonar.

El efecto de la anticoagulación se alcanza de forma prácticamente inmediata.

La dosis inicial de HNF sódica es de 5 mg/kg/24 horas, lo que en un adulto de 60 kg representa 300 mg/día (o 30 000 U/día).

El efecto de la heparina sódica no fraccionada por vía intravenosa sólo dura unas cuatro horas. Por lo tanto, se administra en dosis aisladas cada cuatro horas, o bien en perfusión intravenosa continua.

En el primer caso, y suponiendo una dosis total diaria de 300 mg, se inyectan 50 mg/4 h por vía intravenosa.

En el segundo caso se inyecta una dosis inicial en embolada de 50 mg, y a continuación, preferiblemente mediante una bomba de infusión continua, se administran inicialmente 12 mg (o 1200 U) por hora. Conviene vigilar con frecuencia el ritmo de infusión, ya que las bombas pueden funcionar mal.

En ambos casos, puede ser necesario modificar posteriormente las dosis, según los resultados del control analítico y clínico (véase más adelante).

Heparina estándar cálcica no fraccionada
Se utiliza únicamente como profilaxis de las trombosis venosas, por vía subcutánea. Actualmente se utiliza muy poco.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM empezaron a utilizarse en la profilaxis de las trombosis venosas, pero en la actualidad se pueden emplear en casi todas las indicaciones de la HNF, entre ellas el tratamiento de las trombosis venosas profundas con embolia pulmonar y los síndromes coronarios agudos.

Las HBPM se administran habitualmente por vía subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal. Las dosis para la profilaxis de las trombosis venosas se indican en el Cuadro 31-2. En los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto sin onda Q) y en la embolia pulmonar, las dosis de las HBPM son mayores, p. ej., 1 mg/kg/12 h de enoxaparina, por vía subcutánea. En algún caso, la primera dosis se puede administrar por vía intravenosa.

Control de la anticoagulación con heparina

Para que el tratamiento anticoagulante sea eficaz, la coagulación debe reducirse hasta un nivel concreto, pero no más, ya que podrían producirse hemorragias. Por lo tanto, cualquier tratamiento con anticoagulantes debe ser controlado con extremo cuidado, tanto desde el punto de vista clínico como analítico.

El *control clínico* es común a todos los anticoagulantes, y sumamente importante. Consiste en vigilar la posible aparición de hemorragias, que pueden ser de cualquier tipo, o de síntomas de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, palidez). Las hemorragias más frecuentes son los hematomas cutáneos, las hemorragias mucosas (p. ej., en la conjuntiva), las epistaxis, la gingivorragia y la hematuria, pero pueden producirse también hemorragias digestivas (hematemesis, melena o ambas), hematomas intramusculares, hemorragias cerebrales, etc. En un enfermo sometido a tratamiento anticoagulante e ingresado, es importante vigilar también la aparición de posibles hemorragias por los puntos de punción (cánulas, catéteres) o por las heridas quirúrgicas y los drenajes, si existen.

El *control analítico* de la anticoagulación con

heparina es también importante, muy especialmente cuando se utiliza la HNF sódica. En este caso, se realizan pruebas de coagulación que exploran la formación de trombina. Las más empleadas son el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), que es normal de 68 a 82 segundos, y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), o tiempo de cefalina, que es normal de 32 a 46 segundos.

El objetivo analítico del tratamiento con HNF sódica es conseguir que el tiempo basal del enfermo (es decir, antes de administrar la heparina) aumente en un 50-150 %. Si este límite no se alcanza, el tratamiento es ineficaz; si se sobrepasa, pueden aparecer hemorragias.

En la práctica, antes de comenzar el tratamiento con heparina, se obtiene una muestra de sangre (para determinar el tiempo basal de la prueba que se haya elegido), que servirá de control. El análisis se repite a las cuatro horas de comenzar la administración de la heparina, para comprobar si se ha situado en los límites indicados, de acuerdo con las cifras básales del enfermo.

Por ejemplo, si el TTP basal de un enfermo es de 75 segundos (normal), después de administrar la HNF sódica debe situarse entre 110 y 180 segundos. Si se elige como control el TTPA, y el basal es de 38 segundos (normal), después de la administración de heparina se debe situar entre 60 y 100 segundos.

La prueba se repite varias veces, con intervalos de cuatro horas. Si se observa que las cifras obtenidas están claramente fuera de los límites deseados, se varía la dosis de heparina, aumentándola o disminuyéndola según pautas estandarizadas, y se repiten los controles. Si, por el contrario, se comprueba que las cifras se mantienen dentro de los límites deseados durante las 8-12 primeras horas, los controles se pueden espaciar (p. ej., una vez al día), sin olvidar el control clínico.

Si se producen hemorragias, debe reducirse o suspenderse la administración de heparina, incluso en el caso de que las pruebas analíticas se encuentren dentro de los límites indicados.

Cuando se utilizan HBPM, las pruebas de laboratorio indicadas para la HNF sódica apenas se alteran, ya que, como se ha comentado, este tipo de heparina inhibe preferentemente el factor Xa.

Por tanto, los controles analíticos indicados para la HNF sódica no se suelen realizar. Sólo son necesarios en la insuficiencia renal avanzada; en este caso, se realizan análisis que determinan la actividad del factor Xa.

Efectos secundarios

El más importante de ellos es la aparición de hemorragias por exceso de anticoagulación, sobre todo cuando se utiliza la HNF sódica. Cuando se utilizan las HBPM en dosis bajas (profilaxis de las trombosis venosas), el riesgo de hemorragia importante es escaso, pero puede ser elevado con dosis más altas (en la angina inestable o en la embolia pulmonar), aunque en general se admite que su incidencia es menor que con la HNF sódica.

Cuando se produce una hemorragia importante por sobredosis de heparina, se puede utilizar la protamina, que es un antídoto específico de la heparina. La protamina neutraliza tanto la HNF sódica como las HBPM, aunque estas últimas no por completo (70-80 %). En principio, la protamina antagoniza la heparina miligramo a miligramo. Si, por error, se ha administrado a un enfermo una dosis excesiva de heparina en cantidad conocida, se administrarán de inmediato los mismos miligramos de protamina por vía IV. Si no se sabe la cantidad de heparina inyectada en exceso, se procederá a la administración lenta de 50-100 mg (no más de 20 mg/min, por vía intravenosa), que se repetirá al cabo de 1-2 horas, si es necesario. Conviene evitar la sobredosis de protamina, ya que se trata de un anticoagulante débil, y la cantidad sobrante agravará el problema hemorrágico.

Otros efectos secundarios de las heparinas, menos frecuentes, son las reacciones alérgicas cutáneas locales o generales, los hematomas locales cuando se inyecta por vía subcutánea, la aparición de trombocitopenia y, en casos de administración prolongada, la osteoporosis.

Duración del tratamiento con heparina

Cuando se utiliza HNF sódica en la anticoagulación urgente, lo habitual es mantener el tratamiento durante 7-10 días, sustituyéndola posteriormente por un antagonista de la vitamina K por vía oral (véase más adelante). Si se utiliza una HBPM en la profilaxis de la trombosis venosa, el tratamien-

to es más prolongado, pero no suele superar las 3-4 semanas. En los síndromes coronarios y en la embolia pulmonar, el tratamiento anticoagulante suele mantenerse durante varios meses. En este caso, lo que se suele hacer es sustituir también la HBPM por un antagonista de la vitamina K por vía oral al cabo de 2-3 semanas, aunque se está estudiando la posibilidad de continuar todo el tratamiento con HBPM.

Inhibidores selectivos (directos) del factor Xa o de la trombina

Estos fármacos inhiben, de forma selectiva y directa, es decir, sin la intervención de la antitrombina, el factor Xa o la trombina. Ninguno de ellos precisa que se realice un control analítico durante su utilización.

Hirudina

Es una sustancia natural, producida por la sangujuela (*Hirudo medicinalis*), que inhibe directamente la trombina. Se ha propuesto su utilización como alternativa a la heparina, suponiendo que produce menos complicaciones hemorrágicas, pero su utilidad real todavía no está clara. Existen preparados tópicos de hirudina, de escaso interés.

Lepirudina

Es un derivado recombinante de la hirudina, que inhibe también directamente la trombina. Se utiliza, por vía intravenosa, como alternativa a la heparina cuando ésta produce trombocitopenia.

Desirudina

Es otro derivado de la hirudina. Se utiliza para la prevención de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos. Se administra por vía subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal, en una dosis de 15 mg/12 horas, durante 9 días.

Melagatrán, ximelagatrán y argatrobán

Son agentes de síntesis con acción antitrombina directa, que están todavía en fase de ensayo. El melagatrán se administra por vía parenteral. El ximelagatrán se administra por vía oral y se transforma en melagatrán en el interior del organismo. El argatrobán se puede administrar por vía intravenosa, en infusión continua o por vía oral.

Fondaparinux

Es un pentasacárido sintético con actividad intrínseca antifactor Xa. Se utiliza como alternativa a las HBPM en la profilaxis de las trombosis venosas, con o sin embolia pulmonar. Se administra por vía subcutánea en una sola dosis de 5 a 7.5 mg/día.

Antagonistas de la vitamina K («anticoagulantes orales»)

Son fármacos sintéticos, que se administran por vía oral.

Los más empleados son los cumarínicos, y de éstos el acenocumarol, el fenprocumón y la warfarina. Estos fármacos presentan numerosas diferencias con las heparinas, que se indican en el Cuadro 31-4 y que conviene conocer muy bien.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina K es competir con la síntesis de esta vitamina en el hígado, lo que, a su vez, produce la inhibición de la síntesis de los factores II (protrombina), VII, IX y X. Como consecuencia, y una vez que se reducen los niveles plasmáticos de estos factores, disminuye la coagulación, fundamentalmente en lo que se refiere a la producción de protrombina. Por esta razón, a estos fármacos se les conoce como agentes antiprotrombinina.

El efecto anticoagulante no aparece, por tanto, hasta que disminuyen los factores de la coagulación en el plasma, lo que suele tardar de 36 a 48 horas. Es decir, los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K tienen un tiempo de latencia y, por consiguiente, no pueden emplearse inicialmente cuando se desea una anticoagulación rápida.

Indicaciones

Los antagonistas de la vitamina K pueden utilizarse para comenzar un tratamiento anticoagulante cuando éste no es estrictamente urgente, como por ejemplo en la fibrilación auricular crónica. Cuando es urgente, que es lo más habitual, el tratamiento se comienza con heparina, y al cabo de 5-7 días se empieza a administrar por vía oral un antagonista de la vitamina K. Como éste tardará de 36 a 48 horas en producir su efecto, el enfermo debe mantenerse durante este tiempo *con los*

Cuadro 31-4

DIFERENCIAS ENTRE LA HEPARINA
Y LOS ANTICOAGULANTES ORALES

	HEPARINA	ANTICOAGULANTES ORALES
Indicaciones	Anticoagulación urgente	Anticoagulación no urgente, o continuación de la iniciada con heparina
Vía de administración	Parenteral	Oral
Comienzo de la acción	Inmediato	36-48 h
Duración del efecto	4 h	24-36 h
Control analítico	TTT o tiempo de céfalina	Tiempo de protrombina o INR
Tratamiento del exceso de dosis	Protamina	Vitamina K o plasma fresco

dos anticoagulantes. Pasado este tiempo, y después de comprobar analíticamente que el antagonista de la vitamina K ha producido su efecto (véase más adelante), se suspende la heparina y se continúa con éste.

Se administran en dosis única diaria. En el caso del acenocumarol, el más empleado en nuestro medio, ésta suele ser de 4 mg/día, pero puede variar bastante según las personas y las circunstancias.

Control del tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K

El tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K también debe ser cuidadosamente vigilado, quizás más todavía que el tratamiento con heparina. Aparte del control clínico, que es común con las heparinas, el control analítico es fundamental, y se realiza mediante la determinación del tiempo de protrombina. Una vez obtenido un tiempo de protrombina basal (normal de 10 a 14 segundos), se administra el anticoagulante hasta conseguir que dicho tiempo aumente en un 50-150 %, lo que, como se ha indicado, suele ocurrir a las 36-48 horas de comenzado el tratamiento. Si, por ejemplo, el tiempo de protrombina basal es de 12 segundos, el enfermo estará bien anticoagulado cuando el tiempo de protrombina se sitúe entre 18 y 30 segundos.

La prueba puede expresarse en porcentaje de actividad protrombínica. En este caso, el valor normal es 100 %, y se considera adecuado un nivel del 30-40 %. Con el fin de unificar los resultados de diversos laboratorios, actualmente se utiliza el INR (del inglés *international normalized ratio*: cociente internacional normalizado). El valor normal es 1, y la anticoagulación se considera adecuada cuando el INR alcanza valores entre 2 y 3.5.

Al principio del tratamiento, la determinación del INR suele hacerse a diario, variando si es necesario la dosis del anticoagulante, hasta alcanzar un nivel estable en los límites deseados. Cuando esto se ha conseguido, el control analítico se repite cada 7 ó 15 días, y si hace falta, se hacen pequeños reajustes en la dosis.

La duración del efecto de los anticoagulantes orales es de 24-36 horas, es decir, mucho mayor que el de la heparina.

Efectos secundarios

Las hemorragias son también el principal efecto secundario de estos fármacos, por lo que están contraindicados en los enfermos con antecedentes de enfermedades hemorrágicas, como trastornos de la coagulación, úlcera péptica o hepatopatía avanzada. Otros efectos secundarios, menos frecuentes, son las reacciones alérgicas, la neutropenia o la trombocitopenia, y la lesión hepática y renal.

Si el enfermo presenta hemorragias o los controles analíticos indican un exceso de anticoagulación, el tratamiento consiste, además de en suspender el anticoagulante, en administrar vitamina K, en una dosis de 0.5 mg por vía intravenosa lenta (preferiblemente diluida), ó 1 mg por vía oral, cada 24 horas.

El efecto terapéutico de la vitamina K es tardío, ya que sólo se manifiesta cuando el hígado aumenta la síntesis de protrombina al incrementar el aporte de vitamina K, algo que suele tardar entre 12 y 24 horas. Por lo tanto, si la hemorragia es importante y no se puede esperar, es necesario administrar directamente protrombina (y los otros factores deficitarios) en forma de plasma fresco de un donante normal.

Interacciones de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K con otros fármacos

La anticoagulación conseguida con los antagonistas de la vitamina K puede alterarse profundamente, en mayor o menor grado, si el enfermo recibe

simultáneamente otros fármacos que interactúan con ellos en diversos niveles y modifican su efecto (véase Cap. 68). Aumentar la anticoagulación supone un riesgo de provocar hemorragia; disminuirla supone un riesgo de producir trombosis. Así pues, es muy importante advertir al enfermo para que no añada por su cuenta otros fármacos al tratamiento.

La lista de fármacos que pueden producir estos efectos es muy extensa. En el Cuadro 31-5 se indican los más habituales. Si es imprescindible administrar alguno de ellos al mismo tiempo que el anticoagulante, hay que valorar su efecto y modificar en consecuencia la dosis de éste en mayor o menor grado, según los casos.

Además de los fármacos clásicos, algunos productos contenidos en preparados de plantas, tan utilizados actualmente en la medicina alternativa, también pueden alterar el efecto del anticoagulante. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), el ginseng y el ajo disminuyen la actividad del anticoagulante, y por tanto pueden favorecer

Cuadro 31-5

ALGUNOS FÁRMACOS QUE PUEDEN ALTERAR EL EFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

FÁRMACOS QUE AUMENTAN EL EFECTO ANTICOAGULANTE

Ácido acetilsalicílico (en dosis altas)	Antitiroideos
Alopurinol	Barbitúricos
Amiodarona	Carbamazepina
Anabolizantes andrógenos	Sucralfato
Cimetidina	
Clofibrato	
Fenilbutazona	
Eritromicina	
Tiroxina	
Trimetoprima-sulfametoxazol	

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN EL EFECTO ANTICOAGULANTE

las trombosis; el extracto de *Ginkgo biloba* aumenta la actividad del anticoagulante y puede causar hemorragias.

La dieta también puede alterar, aunque en me-

nor medida, el efecto de un anticoagulante antagonista de la vitamina K, al afectar a la absorción intestinal del fármaco. En este sentido, conviene evitar las comidas muy grasas.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

1.

Los anticoagulantes son fármacos muy útiles, pero potencialmente peligrosos, y su administración ha de ser muy cuidadosa. Aquí, más que en ningún caso, es importante tener en cuenta la regla de «la dosis correcta, a la hora correcta, al enfermo correcto».

2.

Es fundamental el control clínico de los enfermos con tratamiento anticoagulante, vigilando la posible aparición de hemorragias. Las más frecuentes son las epistaxis, la gingivorragia, la hematuria y la hemorragia digestiva (hematemesis, melena), pero de hecho puede producirse una hemorragia en cualquier zona. Cuando un enfermo anticoagulado presenta palidez e hipotensión, y no hay hemorragias aparentes, lo primero que hay que pensar es que está sangrando por el tubo digestivo o en el retroperitoneo. El control clínico se complementa con el control analítico.

3.

Conviene hacer ejercicios teóricos de cálculo de la dosis de heparina estándar (HNF), en miligramos o unidades (recuerde: 1 mg de heparina estándar equivale siempre a 100 U), para saber el volu-

men (en mililitros) que hay que administrar al enfermo, teniendo además en cuenta las dos concentraciones comerciales (1 y 5 %) de esta heparina (véase el punto 9). También es aconsejable (u obligatorio) que la dosis sea comprobada por otra persona antes de ser administrada.

4.

Cuando se administre heparina en perfusión continua, con bomba de infusión, hay que vigilar el ritmo de infusión y no confiar en un puesto perfecto funcionamiento de la bomba.

5.

Conviene conocer muy bien las diferencias entre las diversas heparinas, y entre éstas y los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.

6.

Si, por error, se administra a un enfermo un exceso de heparina, la administración de protamina puede ser vital.

7.

Si se produce un exceso de anticoagulación con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, el tratamiento consiste en administrar vitamina Ky, en casos graves, plasma fresco.

8.

A los enfermos ambulatorios en tratamiento con antico-

gulantes orales antagonistas de la vitamina K hay que darse una serie de normas. Las más importantes son las siguientes: a) tomar todos los días la dosis exacta, a la misma hora; b) no tomar ningún otro medicamento sin consultar previamente, ni tomar productos de herboristerías; c) no alterar demasiado los hábitos de las comidas, especialmente la cantidad de grasa; d) no tomar alcohol; e) no ponerse nunca inyecciones por vía intramuscular; f) Llevar consigo una tarjeta indicando el tipo y la dosis del anticoagulante que está tomando y decirlo cuando deba someterse a pequeñas intervenciones, como extracciones dentales; g) acudir los días señalados a realizarse el control del tiempo de protrombina o INR; h) acudir inmediatamente a revisión si se producen hemorragias, aunque parezcan banales (gingivorragia, epistaxis), y sobre todo, si se advierte la presencia de hematuria o heces negras.

9.

Ejemplos prácticos de dosificación de heparina sódica no fraccionada (HNF):

a) Al enfermo J.C.L. se le han prescrito 50 mg de heparina sódica cada 4 horas por vía intravenosa. Usted

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

dispone de heparina al 5 %. ¿Qué volumen de esta heparina le inyectaría al enfermo cada 4 horas?

Respuesta: Una concentración del 5 % de heparina supone 5 g/100 mL, es decir, 5000 mg/100 mL o, lo que es lo mismo, 50 mg/mL. Por lo tanto, tiene que inyectar al enfermo 1 mL de esta heparina cada 4 horas. Si sólo tuviese heparina sódica al 1 %, por el mismo razonamiento, tendría que inyectarle 5 mL cada 4 horas, ya que 1 mL de heparina al 1 % contiene 10 mg de heparina.

b) Al enfermo A.L.F. se le han prescrito 6000 U de heparina sódica por vía intravenosa cada cuatro horas. ¿Cuántos mililitros de heparina sódica al 5 % le inyec-

taría? ¿Y de heparina al 1 %?

Respuesta: Recordemos la regla de oro de la heparina: *1 mg de heparina sódica siempre equivale a 100U.* Por tanto, 6000 U de heparina sódica equivalen a 60 mg. Según el razonamiento del ejemplo anterior, si 50 mg de heparina equivalen a 1 mL de heparina al 5 %, 60 mg serán 1.2 mL. Por tanto, tendría que inyectarle 1.2 mL de heparina al 5 % cada cuatro horas. Si la heparina fuese al 1 %, tendría que inyectarle un volumen cinco veces mayor, es decir, 6 mL cada cuatro horas.

c) La enferma M.J.P. está recibiendo 35 000 U al día de heparina sódica por vía intravenosa en perfusión continua, mediante una bomba de infusión continua de jeringa. La jeringa contiene 50 mg de heparina en un volumen de 50 mL de solución.

¿A qué ritmo tendrá que ajustar la bomba, en mililitros por hora, para que pasen las 35 000 U en 24 horas?

Respuesta: Sí la jeringa contiene 50 mg de heparina en 50 mL de solución salina, cada mililitro contiene 1 mg de heparina, es decir, 100 U. Para que pasen 35 000 U en 24 horas, tendrán que pasar $35\,000/24 = 1458\, \text{U}/\text{h}$. Como cada 100 U equivalen a 1 mg de heparina, tendrán que pasar $14.58\, \text{mg}/\text{h}$, y como cada mL en la bomba tiene 1 mg, tendrá que ajustar la bomba a 14.58 (es decir, a 14.6) mL/h

CAPÍTULO 32

Fibrinolíticos y antifibrinolíticos. Antiagregantes plaquetarios

FIBRINOLÍTICOS

La fibrinólisis es un proceso fisiológico destinado a destruir los coágulos intravasculares, tanto los trombos (formados *in situ*) como los émbolos (emigrados de otro territorio vascular), y en el caso de los trombos, tanto si se han formado como mecanismo de defensa (p. ej., por rotura del vaso) o como consecuencia de un proceso patológico de la pared vascular.

Sin embargo, los trombos y los émbolos suelen ser voluminosos, y el proceso de la fibrinólisis fisiológica suele ser incapaz de destruir rápidamente el coágulo de fibrina. En los casos en los que los trombos o émbolos se han producido por una alteración de la pared del vaso o a consecuencia de una alteración de la coagulación, sería beneficioso activar al máximo el sistema de la fibrinólisis, con el fin de eliminar el trombo o émbolo lo antes posible y restituir el flujo a través del vaso obstruido.

El proceso normal de la fibrinólisis es complejo, ya que intervienen varios factores activadores e inhibidores. Se indica esquemáticamente en la Figura 32-1. La plasmina provoca la rotura de las cadenas de fibrina, lo que produce la lisis del coágulo. Los fragmentos de la fibrina rota, denominados productos de degradación del fibrinógeno, o PDF, pueden detectarse mediante una prueba de laboratorio que determina el llamado dímero D. Su elevación en el plasma indica una actividad

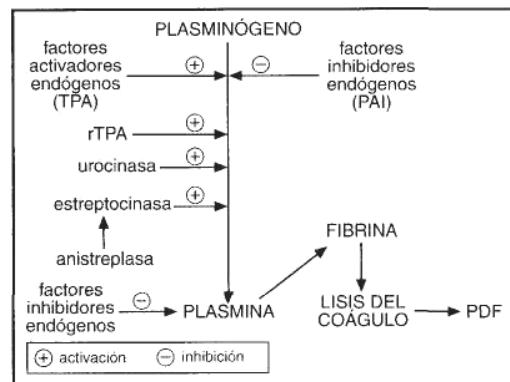


Fig. 32-1. Mecanismo de la fibrinólisis.

plasmínica (y, por tanto, fibrinolítica) mayor de lo normal.

El mecanismo de acción de todos los fibrinolíticos consiste en activar, directamente o indirectamente, el plasminógeno (Fig. 32-1), produciendo un aumento de la plasmina endógena, que es la responsable de la fibrinólisis. Sin embargo, la plasmina destruye también el propio plasminógeno y el fibrinógeno, por lo que los fibrinolíticos tienen el peligro de producir hemorragias.

Indicaciones

Los fibrinolíticos están indicados en situaciones tromboembólicas graves, tanto venosas como ar-

teriales. Las indicaciones clásicas son la embolia pulmonar grave, algunos casos de embolias arteriales periféricas y las tromboflebitis profundas graves.

Sin embargo, la indicación más frecuente de los fibrinolíticos en la actualidad es el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el ECG. En esta situación, en el 60-70 % de los casos los fármacos fibrinolíticos consiguen recanalizar la arteria coronaria ocluida, lo que se acompaña de una disminución de la mortalidad del 20-50 %.

El tratamiento está indicado en todos los casos de infarto de miocardio transmural (no lo está en el infarto sin onda Q), siempre que no hayan pasado más de 12 horas desde el comienzo del dolor y que no existan contraindicaciones. De éstas, las más importantes son: *a)* antecedentes de hemorragias recientes (sobre todo intracraneales); *b)* cirugía importante o traumatismos graves en los últimos diez días; *c)* aneurisma disecante de aorta; *d)* úlcera péptica activa; *e)* hipertensión grave; *f)* enfermedad sistémica grave, y *g)* diátesis hemorrágica manifiesta.

Los mejores resultados se obtienen en los infartos de localización anterior y cuando el fibrinolítico se administra antes de que transcurran seis horas desde el comienzo del dolor precordial. No hay límite de edad.

Tipos de fibrinolíticos

Estreptocinasa

Se obtiene a partir de estreptococos. La dosis habitual en el infarto de miocardio es de 1 500 000 U en 250 mL de solución glucosada, que se deben administrar en una hora, por vía intravenosa, en infusión continua. En otras indicaciones (p. ej., en la embolia pulmonar), se administran 2 500 000 U por vía intravenosa durante 30 minutos y, a continuación, 100 000 U/h en infusión continua durante 24-72 horas. En raras ocasiones produce reacciones alérgicas generales. No debe utilizarse si el enfermo ha recibido otro tratamiento con estreptocinasa en los 12 meses anteriores.

Urocinasa

Es un producto biológico, aislado inicialmente de la orina humana. Suele emplearse en la embolia

pulmonar, en una dosis de 4400 U/kg, por vía intravenosa, en 10-15 minutos, seguida de la misma dosis cada hora durante 12-18 horas. Cuando se utiliza en el infarto de miocardio, la dosis es de 2-3 millones de unidades en infusión intravenosa continua, durante una hora.

Alteplasa o activador del plasminógeno tisular (rTPA)

Se trata de un compuesto sintético, obtenido mediante técnica recombinante, que es idéntico al factor plasmático humano que activa fisiológicamente el plasminógeno. Es más selectivo que los fármacos anteriores, ya que sólo activa la fibrinólisis en el trombo formado, por lo que teóricamente presenta un peligro menor de causar hemorragias en otras zonas.

La pauta de administración en el infarto de miocardio, para un adulto de peso medio, es de 15 mg en embolada intravenosa, seguida de 50 mg en infusión continua durante 30 minutos, y de 35 mg también en infusión continua durante la hora siguiente (tiempo total de infusión: 90 minutos). Al mismo tiempo se comienza la administración de ácido acetilsalicílico por vía oral, como antiagente plaquetario, en una dosis de 200 mg/día, y de heparina no fraccionada por vía IV, 5000 U en embolada y luego 1000 U/h.

La eficacia de la alteplasa para conseguir la recanalización coronaria parece ser ligeramente superior a la de la estreptocinasa, pero su coste es muy superior, por lo que hay que valorar cuidadosamente la relación coste/beneficio.

Reteplasa

Es un derivado de la alteplasa que presenta su misma eficacia y sus mismos efectos secundarios. Se puede utilizar en la embolia pulmonar y en el infarto agudo de miocardio, por vía intravenosa, en dosis de 10 U en embolada, que se repite al cabo de 30 minutos. Cada embolada debe inyectarse en 2 minutos. No se puede mezclar en la misma vía con otros fármacos.

Tenecteplasa

Es otro derivado de la alteplasa, utilizado también en el infarto agudo de miocardio. Se administra por vía intravenosa en dosis única, que depende

del peso corporal (30 mg si el peso es < 60 kg, hasta un máximo de 50 mg, si el peso es > 90 kg). La infusión se realiza en embolada durante 10 segundos, y tampoco se puede mezclar en la misma vía con otros fármacos.

Efectos secundarios

El efecto secundario más importante de los fármacos fibrinolíticos son las hemorragias, que pueden ser graves y de cualquier tipo. Si aparecen, hay que interrumpir el fibrinolítico (y la heparina), y administrar crioprecipitado y plasma fresco para elevar el fibrinógeno, cuyo nivel plasmático conviene controlar analíticamente. Puede administrarse también un antifibrinolítico (véase más adelante), aunque no se ha demostrado que en estas circunstancias sea útil.

Durante la infusión del fibrinolítico pueden producirse arritmias (las denominadas arritmias de reperfusión), que generalmente no requieren tratamiento.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

En ocasiones se produce una activación anormal de la fibrinólisis, que puede ser primaria (entidad rara), o secundaria a otros procesos, como la coagulación intravascular diseminada, la sepsis, la embolia de líquido amniótico y otras situaciones graves. La fibrinólisis se manifiesta clínicamente por la aparición de hemorragias, y analíticamente por un incremento del dímero D.

En estas situaciones será útil frenar la fibrinólisis, inhibiendo directamente la plasmina o potenciando los mecanismos inhibidores de la misma. En la práctica, esto sólo se ha conseguido parcialmente mediante el ácido ϵ -aminocaproico (un agente antiplasmina) y el ácido tranexámico. Estos agentes sólo son útiles en la fibrinólisis primaria, aunque también se emplean en las hemorragias causadas por fibrinolíticos.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los antiagregantes plaquetarios son fármacos que reducen la capacidad de adhesión de las plaquetas. Esta acción disminuye moderadamente la formación de trombos, ya que la agregación plaque-

taria es un paso obligado para que las plaquetas se activen y liberen sus factores coagulantes.

La agregación plaquetaria se realiza fisiológicamente mediante la activación de receptores de la superficie de las plaquetas específicos para el tromboxano A₂ y el fibrinógeno; estos últimos pueden depender del difosfato de adenosina o de una glucoproteína (Gp IIb-IIIa). Una vez activados estos receptores, las plaquetas se agregan y liberan factores plaquetarios, que contribuyen a la activación del factor X. Uno de estos factores plaquetarios es el calcio, en cuya liberación interviene la enzima fosfodiesterasa.

Indicaciones

Los antiagregantes plaquetarios se utilizan como preventivos de accidentes vasculares isquémicos en enfermos con antecedentes de ictus cerebral, infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica, así como para prevenir la formación de trombos sobre algunos implantes vasculares, tanto naturales (derivaciones coronarias con vena safena) como extraños (injertos arteriales de dacron o prótesis valvulares biológicas). También se utilizan para mantener permeables los vasos después de un tratamiento farmacológico fibrinolítico, como en el infarto de miocardio, o tras una manipulación de los mismos, como en las angioplastias coronarias o la implantación de una endoprótesis intracoronaria (*stent*). Algunos se utilizan en la prevención del infarto de miocardio en la angina inestable.

Parece que los antiagregantes plaquetarios pueden retrasar la progresión de la arteriosclerosis y, por tanto, evitar la aparición de procesos vasculares como el infarto de miocardio o los accidentes vasculares cerebrales. Con este fin, deberían administrarse de forma profiláctica durante períodos prolongados. Sin embargo, todavía no se dispone de datos definitivos sobre esta indicación, ya que los resultados obtenidos han sido contradictorios.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de la ciclooxygenasa, en cuya ausencia no se sintetizan prostaglandinas, incluido el

tromboxano A₂, que, como ya se ha indicado, es necesario para la agregación y la activación plaquetaria.

La dosis utilizada con este fin es de 100-200 mg/día, por vía oral. Con esta dosis, los efectos secundarios son escasos o nulos.

Dipiridamol

Su mecanismo de acción parece consistir en la inhibición de la fosfodiesterasa, lo que disminuye la liberación del calcio plaquetario. Se utiliza sobre todo en enfermos coronarios, generalmente junto con el ácido acetilsalicílico. La dosis es de 300-600 mg/día, por vía oral.

Ticlopidina

Actúa bloqueando el receptor del fibrinógeno de las plaquetas dependiente del difosfato de adenosina. Se emplea también por vía oral, en dosis de 250 mg con la comida y la cena. Como efectos secundarios pueden aparecer neutropenia y trombocitopenia, por lo que al principio del tratamiento es necesario realizar controles hematológicos cada 15 días. Es un fármaco caro, que sólo debería emplearse cuando el ácido acetilsalicílico esté contraindicado por alguna causa.

Clopidogetrel

Es también un bloqueante de los receptores plaquetarios del fibrinógeno dependientes del difos-

fato de adenosina. La dosis habitual es de 75 mg/día, por vía oral. Produce menos efectos secundarios hematológicos que la ticlopidina, pero se han descrito también algunos casos de trombocitopenia.

Abciximab

Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor plaquetario Gp IIb/IIIa del fibrinógeno.

Se utiliza para evitar la reestenosis de las arterias coronarias después de un procedimiento intervencionista, como la angioplastia o la implantación de una endoprótesis metálica (*stent*). La dosis es de 0.25 mg/kg, en embolada intravenosa, 10 minutos antes de realizar la angioplastia, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa continua de 10 µg/minuto, durante 12 horas. Generalmente se administra junto con heparina y ácido acetilsalicílico. Puede producir reacciones de hipersensibilidad.

También se utiliza en la prevención del infarto de miocardio en pacientes con angina inestable que no responden a otros tratamientos.

Eptifibatida

Se utiliza preferentemente para la prevención del infarto de miocardio en los casos de angina inestable. Se administra por vía intravenosa, en una dosis de 180 µg/kg, en embolada, seguido de una infusión continua de 2 µg/kg/min durante 72 horas.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Hay que vigilar muy atentamente la posible aparición de hemorragias en los enfermos sometidos a tratamiento fibrinolítico. Asimismo, es importante observar la posible presencia de signos neurológicos, que pueden deberse a una hemorragia cerebral, algo que sucede en un 1 % de los casos.

2.

Si se pretende utilizar estreptocinasa, hay que preguntar al enfermo si se la han administrado en los 12 meses an-

tenores, ya que si es así, no debe emplearse a causa del peligro de que produzca reacción alérgica.

3.

Durante el tratamiento fibrinolítico, y hasta dos días después, no se debe administrar ningún fármaco por vía intramuscular.

4.

Durante la infusión de un fibrinolítico en el infarto de miocardio se debe vigilar la posible aparición de arritmias de reperfusión.

5.

Para obtener un resultado óptimo del tratamiento fibrinolítico es importante que la infusión de la estreptocinasa y la alteplasa sea regular en el tiempo. Para su administración suelen utilizarse bombas de infusión.

6.

Cuando se administra abciximab, hay que vigilar la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Factores de la coagulación.

Factores estimulantes de la hematopoyesis

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

El proceso de la coagulación se puede alterar si existe un déficit, congénito o adquirido, de alguno de los factores que intervienen en el mismo. El resultado puede ser tanto una disminución de la coagulación (escasa formación de trombos) como un aumento de la misma (tendencia a las trombosis o trombofilia). En algunos de estos casos se puede intervenir farmacológicamente aportando los factores deficitarios.

Factor VII

El factor VII, obtenido por técnica recombinante, se puede administrar en algunos casos de hemofilia y en otras situaciones en las que existe un déficit del factor con tendencia a las hemorragias. La dosis habitual es de 90 mg/kg, por vía intravenosa, cada dos horas, hasta que cese la hemorragia.

Factor VIII o factor antihemofílico A

El déficit congénito de factor VIII produce la hemofilia A, que se transmite a través del cromosoma X (herencia ligada al sexo) y se caracteriza por la aparición de hemorragias graves. Actualmente se dispone de un preparado de factor VIII obtenido por técnica recombinante, lo que garantiza la ausencia de elementos contaminantes. Se administra por vía intravenosa, y su semivida es corta, lo que exige una administración frecuente.

Factor IX o factor antihemofílico B

Se obtiene también por técnica recombinante y se utiliza, por vía intravenosa, en el déficit de factor IX, afección que produce la hemofilia B.

Fibrinógeno

Los concentrados de fibrinógeno se utilizan en ciertos casos de hipofibrinogenemia congénita, que provoca hemorragias.

El crioprecipitado contiene fibrinógeno, factor VIII y factor XIII. Se puede utilizar, por vía intravenosa, para normalizar rápidamente los niveles de fibrinógeno cuando está disminuido, como por ejemplo después del tratamiento con fibrinolíticos. Existe un preparado comercial de concentrado de fibrinógeno, que también contiene factor XIII.

Antitrombina

En condiciones normales, la actividad de la trombina está controlada por la antitrombina. Si existe un déficit de antitrombina, se produce un exceso de actividad de la trombina y se origina un estado de hipercoagulación. En estas circunstancias se pueden producir trombosis espontáneas, especialmente si se añade algún otro factor que la favorezca, como el embarazo, la inmovilidad o el postoperatorio. Por otra parte, y como ya se ha indicado, la heparina apenas tiene efecto en ausencia de antitrombina, ya que actúa a través de su activación.

El déficit de antitrombina puede ser congénito, lo que es poco frecuente, o secundario a una serie de trastornos en los que su síntesis disminuye (como en la enfermedad hepática grave), se consume en exceso (como en la sepsis, la coagulación intravascular diseminada, la pancreatitis aguda y en los grandes quemados), o se pierde por la orina (como en el síndrome nefrótico).

En todos estos casos, y una vez que se comprueba analíticamente que existe una clara disminución de la antitrombina, está indicada su administración.

Por lo general, se administran 50-60 U/kg, por vía intravenosa, como dosis inicial, con una dosis de mantenimiento de 6-8 U/kg/6 h, hasta conseguir alcanzar unos niveles plasmáticos de antitrombina que supongan el 80 % de la cifra normal.

Hemostáticos

Los llamados medicamentos hemostáticos generales tienen escaso interés. Si la coagulación es normal, son inútiles, y si es anormal, hay que diagnosticar la causa y tratarla específicamente con los fármacos indicados anteriormente. Existen hemostáticos tópicos, a base de gelatina, que pueden ser útiles en pequeñas intervenciones quirúrgicas o en algunas hemorragias locales, como la epistaxis.

FACTORES ESTIMULANTES DE

LA HEMATOPOYESIS

Son fármacos capaces de estimular la maduración de la médula ósea, aumentando la producción de hematíes (eritropoyesis) o leucocitos (leucopoyesis). Todos ellos son sustancias biológicas naturales, pero los preparados farmacológicos se obtienen por técnica recombinante.

Factores estimulantes de la eritropoyesis

Eritropoyetina (EPO)

La médula ósea necesita el estímulo de la eritropoyetina endógena sobre los eritroblastos para que se produzca una maduración normal de los hematíes.

La eritropoyetina es una hormona secretada por el riñón. Cuando disminuye el número de hema-

tíes, disminuye también el transporte de oxígeno a los tejidos y se produce una hipoxia tisular. Esta hipoxia es detectada en el riñón, y sirve de estímulo para aumentar la producción de eritropoyetina, que estimula la médula ósea para incrementar la síntesis de hematíes. Si la causa de la anemia es un defecto de la propia médula ósea, primario o secundario a la falta de alguno de los elementos señalados anteriormente, este aumento de la eritropoyetina será poco eficaz. Sin embargo, si existe un déficit primario de eritropoyetina, existirá anemia aunque la médula ósea sea normal y no falten los factores antianémicos.

En las enfermedades renales crónicas existe un déficit de producción de eritropoyetina, lo que explica la anemia de la insuficiencia renal crónica. En estos casos está indicada la administración exógena de eritropoyetina. También está indicada en la anemia del prematuro, en la anemia secundaria a tratamientos con citostáticos, y en pacientes afectados por el VIH que presentan anemia y niveles bajos de eritropoyetina.

La eritropoyetina se administra por vía intravenosa o subcutánea, en dosis de 35-50 U/kg, tres veces a la semana. Este tratamiento casi siempre consigue elevar la hemoglobina y, por tanto, reducir o eliminar la necesidad de administrar transfusiones. Debe mantenerse indefinidamente o hasta que se pueda realizar un trasplante renal.

La eritropoyetina puede producir hipertensión, que en algunos casos es grave, en un 30% de los pacientes.

Existen dos formas comerciales de eritropoyetina, alfa y beta (EPO- α y EPO- β). Cuando se administra EPO- α por vía subcutánea a enfermos con insuficiencia renal crónica, existe el riesgo de que se produzca una aplasia de la serie roja (eritroblastopenia). Este riesgo no existe si el preparado se administra por vía intravenosa, que es actualmente la vía de administración obligatoria para este preparado. La EPO- β se puede administrar por vía subcutánea, ya que de momento no se han descrito casos en los que se produzca esta complicación.

En ocasiones, los enfermos renales crónicos no responden adecuadamente al tratamiento con eritropoyetina, lo que puede deberse a un exceso de aluminio, frecuente en los enfermos sometidos a hemodiálisis prolongada. Esta situación se puede

tratar con desferoxamina; al reducirse el nivel de aluminio se recupera la respuesta a la eritropoyetina.

Factores estimulantes de la leucopoyesis

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

Se trata de una glucoproteína humana, secretada por las células del estroma de la médula ósea, que tiene la propiedad de estimular el crecimiento de las colonias de granulocitos, en particular los neutrófilos.

Existen tres preparados, obtenidos por técnica recombinante: el filgrastim, el lenograstim y el molgramostim. Los tres tienen un efecto equivalente.

La indicación principal es la neutropenia, sobre todo la causada por el tratamiento antineoplásico con fármacos citostáticos (véase Cap. 61).

También se emplean en las primeras fases de los trasplantes de médula ósea, con el fin de estimular al máximo la médula transplantada y acortar en lo posible la fase neutropénica. En otros casos de leucopenia, su indicación es dudosa.

Se administran por vía subcutánea o intravenosa. Para administrarlos por vía intravenosa se

diluyen en una solución glucosada y se infunden en 30 minutos. La dosis de los tres preparados es la misma: 5-10 µg/kg/día, durante el tiempo necesario para elevar la cifra de granulocitos. Por lo general, no se administran durante más de 14 días.

Están contraindicados en la leucemia mieloide activa y en la mielodisplasia.

El único efecto secundario apreciable es la aparición de dolor musculoesquelético en un 10 % de los casos, que suele poder controlarse con analgésicos comunes.

Actualmente se dispone de un preparado pegilado de filgrastim (al que se le ha unido polietilenenglicol), que ofrece la ventaja de tener una semivida plasmática mayor.

Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)

Es bastante específico de los macrófagos. Se emplea exclusivamente en la fase posterior al trasplante de médula ósea.

Otros factores estimulantes de colonias

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y las interleucinas 1 y 3 son factores menos específicos que los anteriores, y se utilizan en casos especiales.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

A los enfermos en tratamiento con eritropoyetina debe controlárseles la tensión arterial con frecuencia, ya que algunos presentarán hipertensión grave.

2.

La eritropoyetina % sólo se puede administrar actualmente por vía intravenosa, ya que por vía subcutánea puede producir una aplasia de la serie roja. La eritropoyetina β se puede administrar, de

momento, por vía subcutánea.

3.

Al administrar filgrastim por vía intravenosa hay que respetar escrupulosamente las instrucciones sobre su dilución y el tiempo de infusión.

SECCIÓN VIII

Farmacología del sistema digestivo

- 34 Reguladores de la motilidad esofágica. Antieméticos y eméticos**
- 35 Antiulcerosos**
- 36 Antidiarreicos. Laxantes y purgantes. Antiinflamatorios intestinales. Antilitiásicos biliares**

Reguladores de la motilidad esofágica. Antieméticos y eméticos

REGULADORES DE LA MOTILIDAD

ESOFÁGICA

Existen diversos trastornos de la motilidad y de los esfínteres del esófago. Las entidades mejor definidas son el reflujo gastroesofágico, por incompetencia del esfínter esofágico inferior, que habitualmente se acompaña de esofagitis; la acalasia, o espasmo del esfínter inferior; el espasmo esofágico difuso y el peristaltismo esofágico sintomático. Todos ellos originan molestias importantes y pueden mejorar con fármacos.

Fármacos útiles en el reflujo gastroesofágico y la esofagitis

Betanecol

Es un agente parasimpaticomimético, que aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, lo que dificulta el reflujo. Se administra por vía oral. Como todos los parasimpaticomiméticos, puede producir un aumento de la sudación, de la salivación y de las secreciones bronquiales.

Metoclopramida

Estimula la contracción del esfínter esofágico inferior y del antro, y relaja el bulbo duodenal. Todo ello mejora el vaciamiento gástrico e impide el reflujo gastroesofágico. Se administra por vía oral, intramuscular o intravenosa, y puede tener efectos centrales: cefalea, vértigo y síntomas extrapiramidales (rigidez y temblor).

Domperidona

Aumenta también el tono del esfínter esofágico inferior y relaja el bulbo duodenal, lo que mejora el vaciamiento gástrico. No tiene efectos centrales. Se administra por vía oral. En ocasiones puede producir dolor abdominal por espasmo intestinal.

Tratamiento complementario del reflujo gastroesofágico y la esofagitis

En el tratamiento del reflujo, además de los fármacos anteriores, casi siempre hay que añadir protectores de la mucosa gástrica u omeprazol (véase el Cap. 35), tratamiento postural (elevar la cabecera de la cama) y tratamiento dietético.

Fármacos útiles en los estados espásticos

Nifedipino

Al igual que otros antagonistas del calcio, el nifedipino produce la relajación del músculo liso, y es útil en el espasmo esofágico difuso y en la acalasia, aunque en esta última es frecuente tener que recurrir a dilataciones mecánicas del esófago.

ANTIEMÉTICOS

Las náuseas y los vómitos no siempre se deben a enfermedades del aparato digestivo. Con frecuencia son secundarios a infecciones sistémicas o a enfermedades del sistema nervioso central o del oído. También pueden deberse a la administración

de otros fármacos, como los citostáticos, y a la radioterapia.

El tratamiento definitivo del vómito consiste en eliminar la causa, pero a menudo es necesario utilizar fármacos, denominados antieméticos, que mejoran las náuseas y los vómitos de forma inespecífica. Unos actúan sobre el sistema nervioso central, deprimiendo el centro del vómito o el núcleo del vago, y otros lo hacen sobre el sistema nervioso periférico, actuando sobre la motilidad gastroesofágica.

Fenotiacinas y antihistamínicos

Ya se señalaron anteriormente los efectos antieméticos de las fenotiacinas (véase el Cap. 19). Algunos antihistamínicos, como el dimenidrinato, la ciclizina y la doxilamina, también tienen este efecto (véase el Cap. 58). Esta última parece que puede administrarse con seguridad durante el embarazo (véase el Cap. 67). Todos ellos tienen un efecto central e inhiben el centro del vómito.

Metoclopramida

Además de los efectos indicados sobre el esfínter esofágico inferior y el bulbo duodenal, deprime el centro del vago, por lo que es un antiemético de acción mixta. Se puede administrar por vía oral o parenteral (intramuscular o intravenosa). Puede producir somnolencia y síntomas extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia y discinesia), sobre todo en los niños.

Cleboprida

Actúa sobre el sistema nervioso central. Se puede administrar por vía oral o parenteral. Algunas veces produce somnolencia y síntomas extrapiramidales.

Alizaprida

También es un fármaco de acción central, y se puede administrar por vía oral o parenteral. Produce menos somnolencia que la cleboprida, pero puede causar espasmos musculares. No se debe administrar durante más de siete días seguidos.

Cisaprida y cinitaprida

Son fármacos de efecto periférico, y actúan bloqueando los receptores gástricos de la serotonina.

También son útiles en las dispepsias asociadas a diversos trastornos gastrointestinales y en las alteraciones del tránsito intestinal. Se administran por vía oral, 15 minutos antes de las comidas.

La cisaprida puede producir arritmias diversas, potencialmente graves, sobre todo cuando existe insuficiencia renal o hepática y cuando se administran simultáneamente algunos fármacos, como los antibióticos macrólidos, que lentiifican su metabolismo hepático (véase el Cap. 68).

Ondansetrón, granisetrón y tropisetrón

Son antagonistas de los receptores de la serotonina (5-HT₃), que es uno de los estimulantes del centro del vómito. Se utilizan preferentemente en la prevención de los vómitos provocados por los fármacos citostáticos y por la radioterapia, que suelen ser resistentes a otros antieméticos. En el caso del ondansetrón, se administran 8 mg por vía intravenosa antes de la quimioterapia o la radioterapia, y después 2 ó 3 dosis de 8 mg/4 h por vía intravenosa. A continuación, se administran por vía oral 8 mg/8 h durante 4-5 días. Puede producir estreñimiento, cefalea y calor facial.

El granisetrón y el tropisetrón son similares. Parecen ser eficaces en dosis única.

EMÉTICOS

Los eméticos provocan el vómito. La única indicación actual de estos fármacos es en el vaciamiento gástrico en casos de intoxicación por vía oral, siempre que no hayan pasado muchas horas desde la ingestión del tóxico y que el paciente esté consciente, ya que si está obnubilado o en coma la inducción del vómito está contraindicada (véase el Cap. 66).

Como emético se puede utilizar la solución de ipecacuana, 10-30 mL por vía oral, en un vaso de agua; el vómito tarda 15-20 minutos en producirse. También se puede utilizar la apomorfina, un derivado de la morfina sin efecto analgésico, por vía subcutánea. Este fármaco tiene el inconveniente de que puede deprimir el nivel de conciencia, lo que no es conveniente en las intoxicaciones.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

La mayor parte de los antieméticos puede producir somnolencia, especialmente si se administran por vía parenteral.

2.

Cuando se administra cisaprida, conviene asegurarse de que el paciente no tiene insuficiencia renal ni hepática,

y de que no está siendo tratado con antibióticos macrólidos, ya que, en este caso, existe el riesgo de aparición de arritmias potencialmente graves.

3.

Los vómitos causados por la quimioterapia anticancerosa

(citostáticos) son muy rebeldes al tratamiento convencional. En este caso, está justificado el uso de los nuevos bloqueantes de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetron y tropisetron), que son fármacos caros. Son más eficaces como preventivos que como curativos.

CAPÍTULO 35

Antiulcerosos

INTRODUCCIÓN

En la patogenia de la úlcera péptica intervienen dos factores importantes, que probablemente actúan de forma combinada:

- La acción agresiva directa, sobre la mucosa gastroduodenal, de la pepsina y del ácido clorhídrico, especialmente cuando la secreción de este último ha aumentado.

- El debilitamiento de los mecanismos defensivos de la mucosa gastroduodenal, que en condiciones normales la protegen de la agresión del ácido clorhídrico y de la pepsina. Entre los factores que se sabe que debilitan estos mecanismos defensivos se encuentran algunos fármacos (salicilatos, AINE no selectivos y corticoides) y la infección crónica de la mucosa por *Helicobacter pylori*.

El tratamiento farmacológico de la úlcera péptica va dirigido a intentar corregir estos factores.

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

El ácido clorhídrico se produce en las células oxínticas del antró gástrico mediante un mecanismo enzimático en el que interviene la ATPasa de H^+ y K^+ , también conocida como bomba de protones. Este mecanismo se potencia mediante el estímulo de tres sustancias endógenas que actúan sobre receptores específicos de las células oxínticas: la

histamina, la acetilcolina y la gastrina (Fig. 35-1). La disminución farmacológica de la producción de ácido clorhídrico puede conseguirse por dos procedimientos: uno indirecto, bloqueando los receptores gástricos de la histamina (H_2) y de la ace-

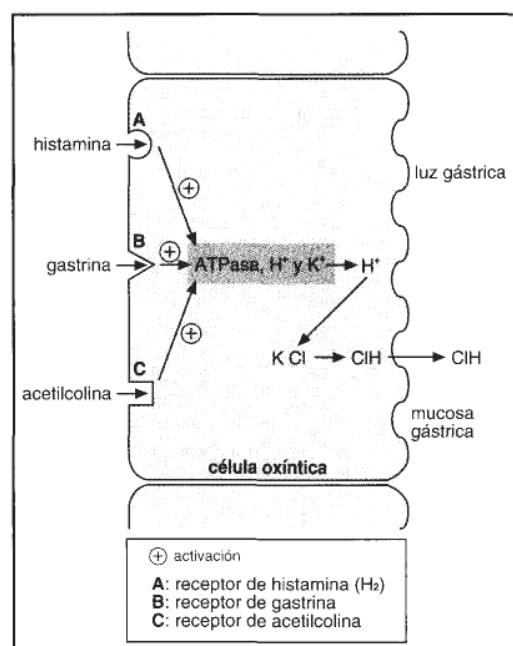


Fig. 35-1. Proceso de producción de CLH por las células oxínticas de la mucosa gástrica.

tilcolina, y otro directo, inhibiendo la ATPasa de H^+K^+ .

Bloqueantes de los receptores H_2 gástricos de la histamina

La histamina aumenta la secreción de ácido clorhídrico al estimular los receptores H_2 de las células oxínticas. Los fármacos de este grupo bloquean estos receptores gástricos, pero no los receptores H_1 relacionados con la alergia (véase el Cap. 58).

Cimetidina

Reduce tanto el volumen de jugo gástrico como su concentración de ácido clorhídrico. Se emplea fundamentalmente en el tratamiento de la úlcera péptica, tanto duodenal como gástrica. Se administran 200 mg por vía oral en el desayuno, la comida y la merienda, y 400 mg al acostarse. El dolor ulceroso suele ceder en pocos días y, después de un tratamiento de seis semanas, en más del 80 % de los casos se consigue la curación. No es necesario tomar otros fármacos antiulcerosos ni seguir una dieta rigurosa. En algunos casos, la úlcera recidiva al suspender el tratamiento. Cuando esto ocurre, puede ser eficaz continuar indefinidamente con una dosis de 300-400 mg por la noche.

La cimetidina también se puede utilizar, por vía intravenosa, en el tratamiento de las hemorragias agudas por úlcera péptica, aunque en esta entidad no se ha demostrado definitivamente su utilidad.

La cimetidina produce pocos efectos secundarios. Los principales son diarrea, exantema, alteraciones mentales leves y bloqueo de los receptores de los andrógenos, que en el varón puede producir ginecomastia y disminución de la libido. Más rara vez puede ocasionar lesión hepática. La cimetidina reduce el metabolismo de varios fármacos, entre ellos los anticoagulantes orales, la fenitoína, el diazepam y la teofilina, por lo que si se administra al mismo tiempo que la cimetidina las dosis de éstos deben reducirse. No debe administrarse a enfermos trasplantados, ya que, al bloquear los receptores H_2 de los linfocitos, puede potenciar la inmunidad celular y comprometer el éxito del trasplante.

Ranitidina

Es muy parecida a la cimetidina, de la que se diferencia fundamentalmente por tener menos efectos secundarios, especialmente hormonales. Se administra una dosis menor, de 150 mg por la mañana y por la noche, durante el mismo tiempo (seis semanas). También puede ser útil mantener una dosis de 150 mg por las noches indefinidamente si hay recidiva al suspender el tratamiento. Habitualmente se administra por vía oral, pero en las hemorragias gástricas se puede administrar también por vía intravenosa.

Famotidina y nizatidina

Son muy parecidas a la ranitidina. Tienen una semivida más larga, por lo que puede ser suficiente una dosis al día, por vía oral.

Bloqueantes de los receptores de acetilcolina

Los anticolinérgicos reducen la secreción de ácido clorhídrico al bloquear los receptores gástricos de la acetilcolina. Sin embargo, esto sólo se consigue con dosis altas, que tienen, inevitablemente, efectos secundarios generales, por lo que estos fármacos se emplean poco. Actualmente sólo se utiliza la pirenzepina, que puede producir sequedad de boca, taquicardia y retención urinaria.

Inhibidores de la ATPasa de H^+ y K^+ (inhibidores de la bomba de protones)

Omeprazol

Reduce la secreción de ácido clorhídrico más de un 90 %. Las indicaciones estrictas son: el síndrome de Zollinger-Ellison (un tumor productor de gastrina que causa úlceras múltiples de carácter grave), la enfermedad por reflujo gastroesofágico que no responde a otras medidas, y las úlceras pépticas recidivantes y sangrantes. Sin embargo, en los últimos tiempos ha aumentado la tendencia a tratar todas las úlceras pépticas con omeprazol como fármaco de primera elección.

Habitualmente se administra por vía oral, en dosis de 20-40 mg/día durante 4-8 semanas, en el reflujo o la úlcera péptica, y hasta 120 mg/día en el síndrome de Zollinger-Ellison. En las úlceras sangrantes se administra por vía intravenosa.

Tiene pocos efectos secundarios. Rara vez produce náuseas, cefalea y estreñimiento.

Lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol

Sus efectos e indicaciones son similares a los del omeprazol, pero tienen una semivida más prolongada, por lo que en general es suficiente administrar una sola dosis al día. El esomeprazol se suele utilizar en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FÁRMACOS QUE NEUTRALIZAN QUÍMICAMENTE EL ÁCIDO CLORHÍDRICO

Se conocen como antiácidos y son de carácter báscio. Se administran por vía oral. En el interior del estómago, reaccionan con el ácido clorhídrico y lo neutralizan. Al disminuir la acidez del jugo gástrico no sólo se evita el efecto directo del ácido clorhídrico sobre la mucosa, sino también el efecto proteolítico de la pepsina, ya que éste disminuye cuando el pH gástrico es alcalino.

Un buen antiácido debe reunir las siguientes características:

- Reducir la acidez gástrica lentamente y durante un período prolongado.
- No ser absorbible, ya que produciría alcalosis metabólica.
- No producir diarrea ni estreñimiento.
- Ser razonablemente agradable de tomar.
- Ser barato.

El antiácido más popular es el bicarbonato sódico. Sin embargo, este fármaco sólo cumple el último de los requisitos señalados, por lo que no debe emplearse.

Los antiácidos más utilizados son el hidróxido de aluminio, el hidróxido o el silicato magnésico, y el carbonato calcico. Existen preparados comerciales con mezclas de estos compuestos. Cuando la acidez gástrica alcanza el nivel máximo son preferibles las fórmulas líquidas, que se deben tomar una hora después de las comidas. Se recomienda tomarlos también entre las comidas si se tiene dolor o ardor. En este caso, lo más cómodo para el enfermo pueden ser los comprimidos, que no deben tragarse enteros, sino dejar que se disuelvan en la boca.

Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio producen estreñimiento. No se deben utilizar en enfermos con insuficiencia renal, para evitar la acumulación de aluminio.

El magaldrato (hidróxido de magnesio y aluminio) y el almagato (hidroxicarbonato de magnesio y aluminio) tienen un efecto más prolongado que los anteriores.

Todos los antiácidos pueden disminuir o retrazar la absorción de otros fármacos que se administran simultáneamente, sobre todo la digoxina, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y las tetraciclinas, por lo que no es conveniente administrarlos juntos.

FÁRMACOS PROTECTORES DE LA MUCOSA

Establecen una barrera física y protegen la mucosa esofágica y gastroduodenal de la acción corrosiva del ácido clorhídrico y de la pepsina. Se administran por vía oral.

Sucralfato

Es un polímero de aluminio y sacarosa. Al entrar en contacto con el ácido clorhídrico forma un gel que se adhiere a la mucosa, a la que protege de la acción del ácido clorhídrico y de la pepsina. Se toma, desleído en agua, media hora antes de las comidas. Puede producir estreñimiento y, a veces, sequedad de boca, vértigo y somnolencia.

Acido algínico

Se presenta en un preparado comercial que contiene, además, antiácidos. Se toma después de las comidas.

Subcitrato de bismuto coloidal

Además de proteger físicamente la mucosa, parece que inhibe la acción de la pepsina.

FÁRMACOS QUE POTENCIAN LOS MECANISMOS DEFENSIVOS DE LA MUCOSA

Prostaglandinas

La prostaglandina PGE₂ es un protector natural de la mucosa gástrica, en parte por ejercer un efecto citoprotector y en parte por disminuir la secreción

de ácido clorhídrico. Los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa (véase el Cap. 57) disminuyen la síntesis de prostaglandinas, por lo que favorecen la erosión de la mucosa y la producción de hemorragia gástrica. Cuando es necesario administrar estos fármacos (salicilatos y AINE no selectivos) a pacientes con enfermedad ulcerosa, se puede administrar al mismo tiempo misoprostol, un análogo sintético de la PGE, que teóricamente restituye la defensa de la mucosa. El misoprostol puede producir diarrea y dolor abdominal, y es un potente estimulante del músculo uterino (véase el Cap. 45), por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con misoprostol deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Aceksamato de cinc

Parece que actúa aumentando la síntesis de PGE₂. Se administra por vía oral en dosis de 600-900 mg/día.

ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

En la actualidad se considera que en la patogenia de la úlcera péptica desempeña un papel decisivo la infección crónica de la mucosa gastroduodenal por *Helicobacter pylori*, una bacteria gramnegativa que sólo sobrevive en medio ácido y que produce lesiones de gastritis crónica. Esta infección, que aparentemente se adquiere en los primeros años de la vida, disminuye los mecanismos defensivos de la mucosa gastroduodenal y la hace más vulnerable a la agresión del ácido clorhídrico y de

la pepsina, favoreciendo, por tanto, la producción de una úlcera péptica.

La infección de la mucosa por *Helicobacter pylori* no es suficiente por sí misma para el desarrollo de una úlcera péptica, ya que esta infección existe en más del 50 % de la población, mientras que la úlcera péptica no afecta a más de un 5-10 %. Sin embargo, casi el 100 % de los enfermos con úlcera péptica presenta infección de la mucosa gastroduodenal por *Helicobacter pylori*. Cuando se consigue erradicar la bacteria mediante el tratamiento, casi todas las úlceras se curan.

Cuando, en los enfermos ulcerosos, se demuestra la presencia de esta bacteria en la mucosa gastroduodenal, por biopsia o por la «prueba del aliento», se administra, por vía oral, una combinación de dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones durante una o dos semanas. Se han utilizado diversas combinaciones; una de las más empleadas consta de amoxicilina, claritromicina y omeprazol. El omeprazol, al reducir la acidez gástrica, hace que la bacteria sea más sensible a la acción de los antibióticos. Con este tratamiento se consigue la erradicación de *Helicobacter pylori* en más del 90 % de los casos, y cuando esto ocurre, no sólo suele curarse la úlcera, sino que el porcentaje de recidivas al cabo de un año es inferior al 5 %, ya que es muy infrecuente la reinfección de la mucosa una vez erradicada la bacteria. Si no se consigue erradicar la bacteria (lo que se demuestra por persistir la positividad del «test del aliento»), se repite el tratamiento un mes después, con la misma u otra combinación de antibióticos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

El tratamiento farmacológico de la úlcera péptica debe complementarse con algunas medidas generales importantes: prohibición del tabaco, limitación del consumo de alcohol y precaución con los fármacos que puedan lesionar la mucosa gástrica (salicilatos, corticoides y nuevos AINE, en especial los no selectivos).

2.

La dieta tiene actualmente menos valor en el tratamiento de la úlcera péptica, pero se deben evitar los embutidos y salazones, así como otros alimentos que, por propia experiencia, se sepa que producen molestias. Conviene evitar la repleción gástrica; es

preferible realizar 4-5 pequeñas comidas al día a realizar sólo 2 comidas copiosas.

3.

En la actualidad es casi una práctica habitual en los enfermos ulcerosos realizar un tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con los fármacos indicados. Como prácticamente el 100 % de los enfermos ulcerosos está infectado por la bacteria, no se considera necesario realizar previamente la prueba que demuestre la infección (habitualmente, el «test del aliento»), ya que se da por supuesto que será positiva. La prueba se repite (o se realiza por primera vez) un mes después de finalizar el tratamiento; si la prueba es posi-

tiva, habrá que repetir el tratamiento con la misma u otra combinación de antibióticos y omeprazol.

4.

Los antiácidos se administran preferiblemente en forma líquida y una hora después de las comidas. Los enfermos con insuficiencia renal crónica no deben recibir antiácidos que contengan aluminio.

5.

Los antiácidos alteran la absorción de muchos fármacos, sobre todo de la digoxina, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y las tetraciclinas. Conviene advertir a los enfermos que estén recibiendo estos fármacos que no tomen antiácidos por su cuenta.

CAPÍTULO 36

Antidiarreicos. Laxantes y purgantes. Antiinflamatorios intestinales. Antilitiásicos biliares

ANTIDIARREICOS

El tratamiento sintomático de una diarrea consiste en disminuir el volumen del contenido intestinal, reducir los movimientos peristálticos del intestino o modificar la microflora intestinal.

Esto se puede conseguir mediante los fármacos antidiarreicos, que se administran por vía oral.

Fármacos que disminuyen el volumen del contenido intestinal

Mucílago de *Plantago ovata*

Aunque se conoce más como laxante, el mucílago de *Plantago ovata* absorbe agua del contenido intestinal y forma un gel, por lo que puede ser útil en el tratamiento de las diarreas acuosas.

Preparados de caolín y pectina

El caolín (citrato de aluminio hidratado) tiene poder absorbente, tanto de agua como de toxinas y otras sustancias irritantes. La pectina es una fibra vegetal que parece tener también propiedades absorbentes.

Subsalicilato de bismuto

Está indicado en la prevención de la denominada «diarrea del viajero», cuya causa más frecuente es la infección por una cepa especial de *Escherichia coli*.

Fármacos que reducen el peristaltismo intestinal

Narcóticos

Todos los narcóticos reducen el peristaltismo intestinal. Un remedio muy clásico y eficaz contra la diarrea es la tintura de opio o láudano de Sydenham, del que se administran 5-10 gotas después de cada deposición. No debe administrarse en las diarreas de origen bacteriano, porque retrasa la eliminación de los gérmenes.

También se utilizan narcóticos de síntesis no absorbibles, como el difenoxilato y la loperamida. De esta última se administra, en los adultos, una dosis de 4 mg después de cada deposición, hasta un máximo de 32 mg al día.

Fármacos que alteran la flora intestinal

Antibióticos y quimioterápicos no absorbibles

Aunque la mayor parte de las diarreas banales se debe a virus u otras causas no infecciosas, con frecuencia se administran preparados que contienen un antibiótico o quimioterápico no absorbible, como la neomicina, la estreptomicina o las sulfamidas no absorbibles. En algunos casos esto no sólo es inútil, sino que, además, puede ser contraproducente. Por ejemplo, la diarrea producida por *Salmonella* no *typhi* se prolonga más si se administran antibióticos.

Modificadores de la microflora intestinal

Son fármacos que contienen bacilos normales de la microflora intestinal (generalmente, *Lactobacillus*). Con ellos se pretende restablecer la microflora normal, alterada por la administración de antibióticos por vía oral debida a otras indicaciones. Su eficacia es discutible.

PURGANTES Y LAXANTES

Los purgantes son fármacos que provocan un vaciamiento rápido del contenido intestinal, en tanto que los laxantes intentan restablecer el ritmo intestinal normal. Suelen administrarse por vía oral y, en ocasiones, por vía rectal.

La diferencia entre purgante y laxante es casi siempre cuantitativa. Una dosis pequeña actuará como laxante; una dosis mayor, como purgante.

Los purgantes, tan empleados antiguamente, tienen hoy en día indicaciones muy limitadas. Se emplean únicamente en algunos casos de ingestión oral de tóxicos, para acelerar su eliminación e impedir su absorción, así como para reducir la cantidad de gas y contenido intestinal antes de realizar exploraciones radiológicas de yeyuno, colon y vías urinarias.

Los purgantes están siempre contraindicados cuando existe dolor abdominal o vómitos.

Los laxantes se emplean en el tratamiento del estreñimiento, pero casi siempre sin control médico y de forma abusiva. Se pueden utilizar moderadamente al comienzo de un tratamiento para el estreñimiento funcional (después de descartar las causas orgánicas), pero con la condición de que se corrijan simultáneamente otros factores, como la dieta pobre en residuos, la falta de ejercicio físico y otros hábitos sociales, que suelen ser los más importantes en la aparición del estreñimiento.

Laxantes de volumen

En muchos casos, el factor principal en el estreñimiento es una dieta pobre en residuos, lo que reduce el contenido intestinal y, por tanto, el estímulo normal para el peristaltismo intestinal. Aparte de los alimentos ricos en fibra, especialmente vegetales, se puede utilizar el salvado, el agar-agar (obtenido de un alga), el mucílago de *Plantago ovata* y la metilcelulosa, que aumentan de volu-

men en el interior del intestino cuando se hidratan.

Existen preparados de fibra vegetal en comprimidos. Además de su efecto laxante, pueden ser útiles en los regímenes de adelgazamiento, porque producen sensación de plenitud, con un aporte mínimo de calorías. También pueden ser útiles en la diverticulosis del colon.

Laxantes osmóticos

Son sales muy poco o nada absorbibles que se administran por vía oral o rectal. Su mecanismo de acción consiste en atraer agua al intestino, por su poder osmótico, lo que aumenta el volumen de las heces. Suelen tardar varios días en producir efecto. Los más utilizados son el sulfato de magnesio (sal de Epson) y las sales de frutas. Se toman preferiblemente en ayunas, con un vaso grande de agua. Existen enemas preparados de fosfato sódico y otras sales.

La lactulosa es un azúcar sintético, compuesto de galactosa y fructosa, que no se absorbe en el yeyuno y que, por tanto, atrae agua al interior del intestino por osmosis. Además, las bacterias normales del colon captan la lactulosa y la metabolizan, produciendo ácido láctico y acético, que estimulan el peristaltismo. Puede producir meteорismo.

La lactulosa no suele utilizarse como laxante en sentido estricto, sino para evitar la producción de encefalopatía hepática en los enfermos con cirrosis hepática avanzada, en cuya patogenia interviene la absorción del amonio producido por las bacterias del colon. En esta situación interesa, por la tanto, reducir la población bacteriana del colon para disminuir la producción de amonio. Como ya se ha indicado, el metabolismo de la lactulosa por las bacterias del colon origina ácido láctico y acético, lo que disminuye secundariamente la población bacteriana, ya que éstas no pueden multiplicarse en un medio ácido.

El lactitol es otro disacárido sintético parecido a la lactulosa, con sus mismas indicaciones.

Laxantes emolientes

Son sustancias que ablandan el contenido intestinal y favorecen su expulsión. El más clásico es el aceite de parafina. Su empleo continuo es peligro-

so, ya que puede aspirarse al pulmón y producir neumonitis lipoidea. Además, bloquea la absorción de las vitaminas liposolubles A, D y E.

En el llamado estreñimiento rectal o disquecia, pueden ser útiles los supositorios de glicerina. El docusato sódico es un buen emoliente, pero no debe utilizarse de forma continua, ya que puede alterar la mucosa intestinal.

Laxantes de contacto o estimulantes

Los laxantes de este grupo actúan bloqueando la reabsorción de agua por la mucosa del intestino, al mismo tiempo que estimulan la motilidad intestinal y la secreción de agua y electrólitos desde la mucosa a la luz intestinal. Son los menos fisiológicos de todos los laxantes, pero también los más utilizados, ya que, al presentarse en forma de grageas o gotas para su administración por vía oral, son más cómodos de tomar que muchos de los anteriores. También pueden administrarse por vía rectal, en forma de supositorios o microenemas. Casi siempre producen dolor cólico, a veces intenso, y pueden causar pérdidas importantes de agua y electrólitos, sobre todo de potasio.

Los más empleados son el bisacodilo, la fenolftaleína y los extractos de diversas plantas, como el sen (que contiene senósidos), *Cassia angustifolia*, cascara sagrada, boldo y *Fistulina*. Todos ellos actúan casi exclusivamente en el colon. Los preparados de sen y cascara sagrada, que contienen antraquinonas, pueden producir una coloración negruzca de la mucosa del colon, conocida como *melanosis coli*. La fenolftaleína se absorbe parcialmente y se elimina por la orina, que tiñe de color rosado-verdoso; puede producir reacciones alérgicas.

Todos estos laxantes suelen tardar de 8 a 12 horas en producir su efecto, por lo que suelen tomarse por la noche.

El aceite de ricino también pertenece a los laxantes de contacto, pero actúa en el yeyuno, por lo que su efecto es más rápido.

Conviene recordar que los laxantes «naturales», a base de plantas (generalmente, las indicadas, pero a veces otras más exóticas), son en realidad laxantes de contacto y, por tanto, nada fisiológicos.

ANTIINFLAMATORIOS INTESTINALES

Son fármacos que se utilizan en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, dos afecciones inflamatorias crónicas del intestino cuya etiología se desconoce. Es posible que en ellas intervengan factores infecciosos y autoinmunitarios, por lo que con frecuencia se utilizan también glucocorticoides (Capítulo 42), inmunomoduladores (Capítulo 59) y antibióticos (Sección XI).

Sulfasalazina

Se administra por vía oral. En el colon, las bacterias la desdoblan en una sulfamida, la sulfapiridina, que se absorbe, y un antiinflamatorio relacionado con el ácido acetilsalicílico, el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina), que es el agente eficaz del preparado. Este procedimiento tiene la ventaja de que se evita el contacto del 5-ASA con tramos más altos del intestino. Es útil en la colitis ulcerosa y en la colitis granulomatosa, o enfermedad de Crohn limitada al colon. Por lo general, hay que tomarla durante largas temporadas, ya que sobre todo es útil para evitar las recaídas. Puede producir vómitos, artralgias y exantema, y en ocasiones lesión renal y anemia hemolítica. También se puede administrar directamente el 5-ASA en comprimidos recubiertos de una capa de resina acrílica, que se rompe únicamente al llegar al colon, liberando el ácido.

Olsalazina

Está compuesta de dos moléculas de 5-ASA. Se tolera mejor que la sulfasalazina.

Glucocorticoïdes

Los glucocorticoides se administran con frecuencia tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. Además de por vía general, con sus posibles efectos secundarios, se pueden administrar por vía rectal, en forma de enemas de retención, especialmente cuando la enfermedad está limitada al recto. De esta forma se utiliza habitualmente la budesonida.

ANTILITIÁSICOS BILIARES

El tratamiento de la litiasis biliar es casi siempre quirúrgico; sin embargo, existen dos fármacos, el ácido quenodesoxicólico, o quenodiol, y el ácido

ursodesoxicólico, o ursodiol, que pueden llegar a disolver los cálculos biliares, siempre que éstos estén compuestos exclusivamente por colesterol. Están indicados tan sólo en enfermos con cálculos de colesterol en los que exista alguna contrain-

dicación para la cirugía. Se administran por vía oral y el tratamiento debe prolongarse de 12 a 24 meses. El quenodiol produce con frecuencia diarrea y alteraciones hepáticas. El ursodiol se tolera mejor.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Todos los purgantes y laxantes están contraindicados cuando existe dolor abdominal u otros síntomas abdominales llamativos.

2.

Conviene recordar que no existe un patrón fijo de vaciamiento intestinal. Algunas personas tienen normalmente dos o tres deposiciones al día; otras, una cada dos o tres días. Por lo tanto, no hay que esforzarse en conseguir siempre una deposición diaria. Por otra parte, no hay ninguna prueba de que la llamada «retención de heces» produzca la serie de molestias (cefaleas, jaquecas) que mucha gente le achaca.

3.

El estreñimiento suele ser una enfermedad funcional, debida más a unos hábitos de vida y alimentarios inadecuados que a una alteración orgánica. Por consiguiente, es importante asesorar a la población para que corrijan estos factores. Una dieta con alto contenido en fibra (cereales y vegetales), el ejercicio físico y el apoyo psicológico resolverán el estreñimiento en la mayor parte de los casos, sin tener que recurrir a la utilización de fármacos o a la administración de productos «naturales».

4.

El abuso de los laxantes, especialmente los de contacto, puede causar trastornos di-

versos, en especial hipopotasemia.

5.

Conviene advertir a los enfermos que los laxantes con fenolftaleína (y a veces también los que proceden de plantas) proporcionan un color rosado-verdoso o amarillo-castaño a la orina, que carece de importancia.

6.

Está muy extendida la creencia de que los laxantes (y otros fármacos) obtenidos de plantas son siempre inocuos, ya que son «naturales». En realidad, casi todas las plantas contienen sustancias tóxicas, y continuamente se describen trastornos, algunos graves, derivados de su ingestión incontrolada.

SECCIÓN IX

Farmacología del sistema endocrino

- 37 Aspectos generales de la farmacología endocrinológica**
- 38 Hormonas hipofisarias e hipotalámicas**
- 39 Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos**
- 40 Hormonas y fármacos que intervienen en el metabolismo del calcio**
- 41 Insulina, antidiabéticos orales y otras hormonas pancreáticas**
- 42 Corticoides**
- 43 Andrógenos**
- 44 Estrógenos y progestágenos. Anticonceptivos hormonales**
- 45 Estimulantes y relajantes del útero**

CAPÍTULO 37

Aspectos generales de la terapéutica endocrinológica

INTRODUCCIÓN

Las hormonas son sustancias de estructura habitualmente proteínica, que se sintetizan en las glándulas de secreción interna (endocrinas) y se vierten a la sangre, distribuyéndose por todo el organismo. Las hormonas estimulan receptores específicos en la superficie de algunas células y ejercen diversas acciones fisiológicas. En unos casos, el efecto fisiológico se limita a algunos órganos y tejidos concretos, como sucede con las hormonas sexuales. En otros casos, como el de las hormonas tiroideas o los glucocorticoïdes, el efecto es mucho más amplio y se manifiesta prácticamente en todos los tejidos.

En la mayor parte de las glándulas endocrinas, se sintetiza más de una hormona.

En farmacología se utilizan tanto las hormonas naturales como muchos de sus derivados sintéticos o semisintéticos, así como diversos productos no hormonales que modifican en algún aspecto la secreción o la acción de las hormonas naturales.

TIPOS DE HORMONAS NATURALES

Existen dos tipos de hormonas naturales: mensajeras y efectoras.

Las hormonas mensajeras tienen como misión estimular otras glándulas endocrinas para que éstas sinteticen sus propias hormonas.

Las hormonas efectoras son las hormonas finales, las que ejercen sus efectos fisiológicos en los diversos órganos o tejidos.

En ocasiones, existe más de una hormona mensajera en el mismo proceso de síntesis de la hormona efectora. Por ejemplo, en el hipotálamo se sintetizan algunas hormonas mensajeras que estimulan la adenohipófisis, la cual a su vez sintetiza otras hormonas mensajeras que, a continuación, estimulan otra glándula endocrina para que secrete su hormona final efectora.

Algunas hormonas tienen un efecto mixto, sobre unos órganos son mensajeras y sobre otros son efectoras.

CONTROL DE LA SECRECIÓN HORMONAL

En general, las hormonas mensajeras y efectoras de un mismo sistema están relacionadas entre sí por un complejo mecanismo de control llamado de contrarregulación o retroalimentación (*feedback*).

En síntesis, este mecanismo (Fig. 37-1) consiste en que la primera hormona mensajera estimula otra glándula endocrina, que responde sintetizando su propia hormona, que puede ser una segunda mensajera o la efectora final, y el nivel plasmático de esta segunda hormona ejerce un efecto regulador sobre la síntesis de la primera hormona mensajera: si el nivel aumenta, se inhibe la síntesis de la primera hormona mensajera; si

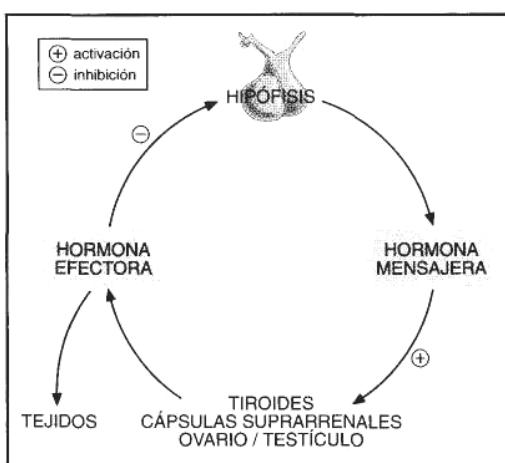


Fig. 37-1. Mecanismo general de control (retroalimentación ofeedback) de las hormonas efectoras cuya síntesis depende de una hormona mensajera hipofisaria. +: estimulación; -: freno.

disminuye, esta inhibición también disminuye y, en consecuencia, se estimula la síntesis de la primera hormona mensajera. De esta forma se consigue mantener los niveles de la segunda hormona (sea mensajera o efectora) dentro de sus límites fisiológicos, ya que, si disminuye la concentración plasmática de ésta, aumenta la síntesis de la primera hormona mensajera (al disminuir la inhibición), lo que produce un aumento de la síntesis de esta segunda hormona; si aumenta la concentración plasmática de la segunda hormona, disminuye la síntesis de la primera mensajera y, en consecuencia, también disminuye la síntesis de la segunda.

En farmacología tiene interés el hecho de que este efecto inhibidor de la segunda hormona sobre la síntesis de la primera también lo realizan las hormonas que se administran como fármacos, lo que explica algunas acciones que se exponen más adelante.

En otros casos, el efecto fisiológico regulador de la producción de una hormona no se realiza a través de otra hormona, sino a través de una sustancia no hormonal cuya concentración plasmática está regulada por aquélla. Por ejemplo, la hormona paratiroides, secretada en las glándulas

paratiroides, regula el nivel de calcio plasmático, y éste regula a su vez la producción de hormona paratiroydea. La insulina regula el nivel de la glucemia, y la propia glucemia regula, en parte, la secreción de insulina.

INDICACIONES GENERALES DE LOS FÁRMACOS HORMONALES

Las hormonas, como tales, y sus derivados se utilizan en los trastornos endocrinos (de las propias glándulas endocrinas) y en las enfermedades no endocrinas (de otros órganos o sistemas).

En las enfermedades endocrinas, las hormonas y sus derivados se utilizan en situaciones de hipofunción, es decir, cuando el órgano endocrino fracasa, de forma total o parcial, en su función de sintetizar su hormona u hormonas correspondientes.

En las enfermedades no endocrinas, las hormonas se utilizan porque producen una serie de efectos que pueden resultar beneficiosos en determinadas circunstancias.

También se utilizan fármacos no hormonales que actúan sobre la secreción hormonal, en unos casos estimulando la síntesis de una hormona cuando ésta es insuficiente (hipofunciones endocrinas), en otros, frenando la síntesis de una hormona o bloqueando su efecto sobre los receptores cuando se encuentra en exceso (hiperfunciones endocrinas).

Tanto las hipofunciones como las hiperfunciones de las glándulas endocrinas controladas por una hormona mensajera pueden ser primarias o secundarias.

Las primarias se deben a un defecto intrínseco de la glándula endocrina, que producirá mayor o menor cantidad de hormona sin responder al control de la hormona mensajera. En el caso de las hipofunciones primarias, la hormona mensajera correspondiente estará aumentada, y en el caso de las hiperfunciones primarias, estará disminuida, pero en ninguno de los dos casos la mensajera influirá sobre la producción hormonal de la glándula endocrina alterada de forma primaria; es decir, en las alteraciones endocrinas primarias la glándula enferma se hace autónoma y no responde al estímulo de la mensajera.

Las hipofunciones e hiperfunciones endocrinas secundarias se deben, respectivamente, a una falta o a un exceso de la hormona mensajera correspondiente. En este caso, la glándula endocrina, aun siendo intrínsecamente normal, no secretará sus hormonas si la mensajera está ausente, o las secretará en exceso si la mensajera está aumentada.

Hipofunciones endocrinas

En las hipofunciones endocrinas el aporte farmacológico de la hormona correspondiente corregirá, de forma parcial o total, los trastornos derivados de la falta de dicha hormona. La cantidad de hormona que deberá aportarse en estos casos es, aproximadamente, la misma que el órgano endocrino patológico ha dejado de producir, es decir, se trata de un aporte fisiológico o sustitutivo.

En las hipofunciones primarias debe administrarse la hormona deficitaria, ya que administrar la mensajera sería inútil. En las secundarias, teóricamente podría administrarse la hormona mensajera, ya que la glándula endocrina en sí misma es normal. Sin embargo, en estos casos se suele administrar también la hormona deficitaria de la glándula correspondiente.

Esta modalidad de tratamiento sustitutivo suele producir muy buenos resultados, con pocos o ningún efecto secundario, ya que, al menos teóricamente, sólo se administra lo que falta.

En algunos casos, cuando el órgano endocrino deficitario mantiene todavía alguna capacidad secretora, es posible estimular la secreción de la hormona con algún fármaco no endocrino.

Hiperfunciones endocrinas

Las hiperfunciones endocrinas, por exceso patológico (primario o secundario) de la síntesis de hormonas, a veces se pueden controlar con fármacos que bloquean la síntesis de la hormona o los receptores celulares sobre los que actúa la hormona.

Enfermedades no endocrinas

Algunas hormonas se utilizan en ocasiones en enfermedades no endocrinas, por lo general en dosis suprafisiológicas, con las que se producen ciertos efectos, impropios de las dosis fisiológicas,

pero que pueden ser útiles en ciertas enfermedades no relacionadas con el sistema endocrino. A diferencia de la forma sustitutiva, esta forma de utilización, conocida como terapéutica hormonal farmacológica u hormonoterapia, se acompaña casi siempre de abundantes e importantes efectos adversos, por lo que hay que sopesar los beneficios y los riesgos que puede tener su administración. En esta modalidad farmacológica de administración de las hormonas, no existe ninguna alteración endocrina inicial, aunque paradójicamente se suele producir una alteración endocrina secundaria.

ORIGEN DE LAS HORMONAS EMPLEADAS EN TERAPÉUTICA

Las hormonas utilizadas en terapéutica se obtienen de diversas fuentes:

- Algunas hormonas no son propias de la especie, por lo que en farmacología humana se pueden utilizar las procedentes de ciertos animales.
- Las hormonas naturales se pueden modificar parcialmente en el laboratorio (procedimiento semisintético), en busca de efectos más potentes o nuevos.
- Una vez conocida la estructura química completa de las hormonas naturales, se pueden sintetizar en el laboratorio mediante procedimientos químicos.
- Anteriormente, algunas hormonas se obtenían a partir de tejidos humanos. Este procedimiento era muy costoso, insuficiente para satisfacer las demandas de ciertas hormonas y tenía el grave riesgo de poder incluir elementos infecciosos, particularmente diversos virus o priones (p. ej., el de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob). En la actualidad, estos inconvenientes pueden evitarse en casi todos los casos, al poderse obtener las hormonas humanas en el laboratorio mediante técnicas recombinantes del ADN. En estas técnicas se utilizan diversas bacterias a las que se les implanta en su ADN el gen humano responsable de la síntesis de la hormona en las células humanas. Las bacterias así tratadas producen un complejo proteico (conocido como quimera), compuesto por una proteína de la propia bacteria

adherida a la proteína humana correspondiente al gen implantado. Este complejo se desdobra posteriormente, obteniéndose la proteína humana en estado puro. Este mecanismo de producción garantiza la síntesis de una hormona que es exactamente igual a la humana, en un estado de pureza absoluta, sin elementos contaminantes, y en can-

tidades ilimitadas, por lo que constituye el método ideal. Cabe esperar que en el futuro todas las hormonas humanas empleadas en farmacología se obtengan por este procedimiento.

• Los fármacos antihormona y estimulantes de las hormonas son sustancias no fisiológicas, sintéticas o extraídas de plantas.

Hormonas hipofisanas e hipotalámicas

INTRODUCCIÓN

La hipófisis tiene dos porciones, una posterior o neurohipófisis, de estructura nerviosa, ya que en realidad es una prolongación del hipotálamo, y otra anterior o adenohipófisis, de estructura glandular, que es independiente del hipotálamo, pero está relacionada con él a través del llamado sistema porta venoso de la hipófisis.

En la neurohipófisis se secretan dos hormonas: la ADH, u hormona antidiurética, y la oxitocina.

En la adenohipófisis existen cinco clases distintas de células, que sintetizan seis hormonas diferentes: hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH), hormona estimulante de la corteza suprarrenal o corticotropina (ACTH), prolactina y las dos gonadotropinas (hormona estimulante del folículo o FSH y hormona luteinizante o LH).

La adenohipófisis se ha considerado tradicionalmente como la glándula endocrina rectora, ya que algunas de sus hormonas tienen una función mensajera y regulan la síntesis de las hormonas efectoras del tiroides, las glándulas suprarrenales y las gónadas.

Sin embargo, todas las hormonas de la adenohipófisis están, a su vez, controladas por otras hormonas mensajeras sintetizadas en el hipotálamo (Fig. 38-1).

HORMONAS DE LA NEUROHIPÓFISIS

De la neurohipófisis se liberan a la sangre dos hormonas efectoras: la hormona antidiurética, o arginina-vasopresina (ADH o AVP), y la oxitocina. Estas dos hormonas, que están compuestas por nueve aminoácidos, se sintetizan en el hipotálamo y se transportan hasta la neurohipófisis donde se almacenan y se secretan a la sangre.

Hormona antidiurética o vasopresina

La ADH se secreta en respuesta a varios estímulos, de los cuales los más importantes son la osmolaridad del plasma, la volemia y la tensión arterial. La acción fisiológica fundamental de la ADH consiste en actuar sobre receptores específicos de las células de los túbulos colectores de la nefrona, lo que provoca un aumento de la permeabilidad para el agua de este segmento. De esta forma se reabsorbe la mayor parte del agua que llega a los túbulos colectores (alrededor de 15 L/día) y queda un volumen de 1-2 L, que es la producción diaria normal de orina. Además de este efecto antidiurético, la ADH produce vasoconstricción arterial (de ahí el nombre de vasopresina), pero sólo si se administra en dosis altas.

El déficit total o parcial de ADH produce poliuria, ya que en ausencia de esta hormona el agua no se reabsorbe adecuadamente en los túbulos colectores. La consecuencia clínica es la aparición

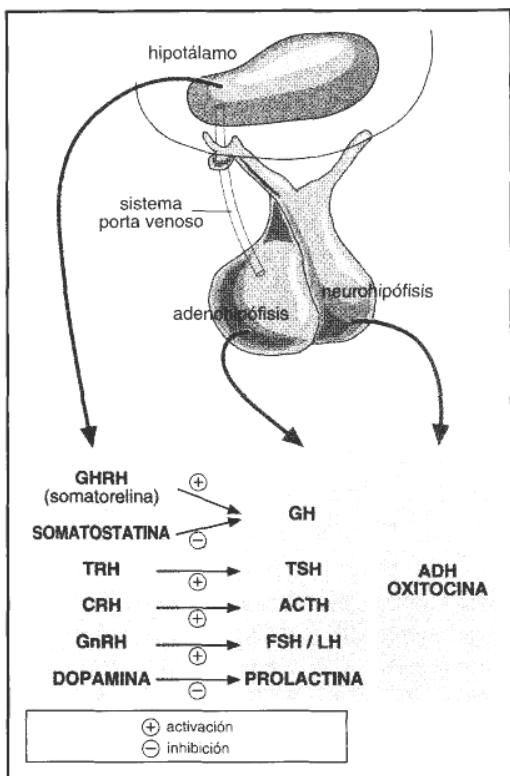


Fig. 38-1. Hormonas secretadas por la neurohipófisis, la adenohipófisis y el hipotálamo. Estas últimas regulan la secreción de hormonas por la adenohipófisis. GHRH: hormona estimulante de la secreción de GH; GH: hormona del crecimiento; ADH: hormona antidiurética; TRH: hormona estimulante de la secreción de TSH; TSH: hormona estimulante del tiroides; CRH: hormona estimulante de la secreción de ACTH; ACTH: hormona estimulante de la corteza suprarrenal; GnRH: hormona estimulante de la secreción de gonadotropinas; FSH: hormona estimulante del folículo (gonadotropina); LH: hormona estimulante del cuerpo lúteo (gonadotropina). +: Efecto estimulante de la secreción; -: efecto de freno de la secreción.

de una enfermedad, denominada diabetes insípida verdadera o hipofisaria, que se caracteriza por poliuria (a veces, de 12 ó más litros al día) y polidipsia, para reponer las grandes pérdidas de agua que se producen por la orina.

Existe otra forma de diabetes insípida, llamada nefrogénica, en la que la ADH está dentro de

la normalidad, pero los túbulos colectores son insensibles a ella, debido a un defecto de los receptores.

La ADH está, por tanto, indicada en el tratamiento sustitutivo de la diabetes insípida verdadera. En la forma nefrogénica, es muy poco eficaz, ya que el defecto no está en la secreción de la hormona, sino en un defecto de los receptores tubulares.

Existe un preparado sintético de ADH, que se administra por vía subcutánea y tiene un período de acción corto (cuatro horas), pero en la actualidad se utilizan más los derivados sintéticos de esta hormona.

Derivados sintéticos de la ADH

Estos preparados tienen una acción más prolongada que la ADH original.

La lisina-vasopresina, o lipresina, se administra por insuflación nasal. Con 1 a 3 insuflaciones diarias (2-6 U) se puede controlar satisfactoriamente la poliuria de la diabetes insípida hipofisaria.

La desmopresina se suele administrar también por insuflación nasal. La dosis habitual es de 10-20 µg (0.2 mL), 1-2 veces al día. Carece por completo de efecto vasoconstrictor, y es actualmente el preparado de elección en el tratamiento de la diabetes insípida hipofisaria. Si, por alguna razón, no se puede utilizar la vía nasal, se puede administrar por vía intravenosa, en dosis de 1-2 µg.

La desmopresina se emplea también en el tratamiento de la enuresis nocturna, en una dosis de 10-20 µg por insuflación nasal al acostarse, y en algunos trastornos de la coagulación, ya que aumenta la síntesis del factor VIII y del factor von Willebrand, por un mecanismo desconocido.

Tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas

Por su efecto vasoconstrictor, la ADH se ha utilizado, en dosis altas y por vía intravenosa, en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas. La vasoconstricción en el territorio mesentérico disminuye el flujo a través de la vena porta y, en consecuencia, a través de las varices esofágicas. Sin embargo, la ADH en dosis altas produce serios efectos secundarios (angina de pecho, isquemia mesentérica, retención de agua),

por lo que en la actualidad apenas se utiliza con esta indicación. Existe un derivado sintético de la ADH, la terlipresina, que tiene menos efectos secundarios y que se utiliza actualmente en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas. Se administra exclusivamente por vía intravenosa, en infusión continua, vigilando atentamente la aparición de una posible extravasación, que podría producir necrosis cutánea por vasoconstricción. La terlipresina también es eficaz en el tratamiento del denominado síndrome hepatorenal.

Oxitocina

Es la hormona estimulante del músculo uterino. Se comenta en el Capítulo 45.

HORMONAS DE LA ADENOHIPÓFISIS E HIPOTALÁMICAS

Como ya se ha indicado, en la adenohipófisis se sintetizan seis hormonas diferentes. De éstas, dos son mensajeras: hormona estimulante de la glándula tiroides o tirotropina (TSH) y hormona estimulante de la corteza suprarrenal o corticotropina (ACTH); dos son efectoras: hormona del crecimiento (GH) y prolactina; y dos (las gonadotropinas) son de acción mixta: hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH).

Todas ellas, con excepción de la prolactina, se utilizan en terapéutica.

Hormona del crecimiento o GH

Es la hormona responsable del crecimiento corporal. El déficit de GH durante la fase de crecimiento produce enanismo hipofisario. Su exceso, habitualmente por un adenoma hipofisario, origina el gigantismo en los niños y la acromegalia en los adultos.

El enanismo hipofisario, por déficit de GH, se puede tratar mediante el aporte sustitutivo de la hormona. La GH es propia de la especie, por lo que sólo se puede utilizar la humana; actualmente se obtiene por técnica recombinante de ADN. Antes de empezar el tratamiento hay que asegurarse de que las líneas epifisarias óseas permanecen todavía abiertas.

La GH se administra por vía subcutánea, en una dosis de 0.07-0.1 U/kg, tres veces por semana, durante un mínimo de seis meses, con controles periódicos para valorar su efecto sobre la talla. Si al cabo de seis meses el crecimiento no ha sido significativo, no está justificado continuar el tratamiento.

Hormonas hipotalámicas reguladoras (mensajeras) de la hormona del crecimiento (GH)

La síntesis y secreción de la GH está regulada por dos hormonas hipotalámicas mensajeras, la GHrelin, o somatotrelina (GHRH), que la estimula, y la somatostatina, que la inhibe (Fig. 38-2).

La GHrelin se ha utilizado en el enanismo hipofisario, ya que teóricamente ofrece algunas ventajas sobre la propia GH, pero actualmente sólo se utiliza para pruebas diagnósticas de estimulación del eje hipotálamo-hipófisis. Recientemente se ha descrito un papel importante de la GHrelin en el control del apetito: los niveles altos de Ghrelin estimulan el apetito, mientras que los niveles bajos lo inhiben, lo que podría tener interés en el tratamiento de la obesidad.

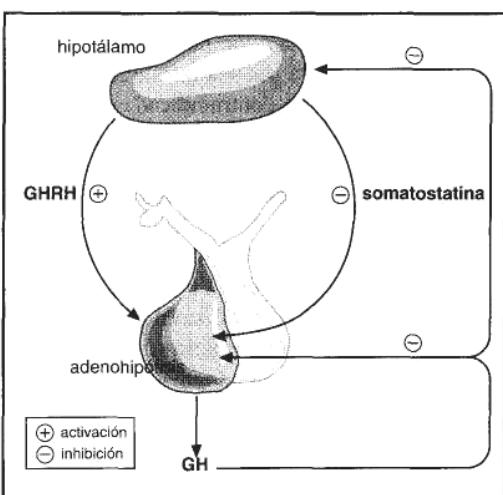


Fig. 38-2. Secreción de hormona del crecimiento (GH) por la adenohipófisis. La GHRH hipotalámica la estimula, mientras que la somatostatina la frena. La GH, a su vez, frena la secreción hipotalámica de GHRH, así como la secreción hipofisaria de la propia GH.

La somatostatina, que se sintetiza también en otros órganos endocrinos, como el páncreas, no sólo inhibe la síntesis de GH, sino también la de otras hormonas, como la ACTH, la insulina, el glucagón, la gastrina y otras hormonas gastrointestinales. También reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la secreción de jugo pancreático. Las indicaciones actuales de la somatostatina son: la hemorragia por varices esofágicas (por reducir el flujo esplácnico), las fistulas pancreáticas (por reducir la producción de jugo pancreático), algunos casos de diabetes (por inhibir la GH) y algunos tumores endocrinos.

La somatostatina tiene una semivida muy corta, por lo que sólo se puede utilizar por vía intravenosa, en perfusión continua. La dosis habitual en el tratamiento de las varices esofágicas sangrantes es de 250 µg en 3 minutos, seguida de la perfusión continua de 3-4 µg/kg/h, durante 24-48 horas.

La octreótida es un derivado de la somatostatina, de semivida más prolongada, que se utiliza por vía oral para controlar los síntomas de la acromegalia cuando la cirugía es imposible o incompleta, y en otros tumores endocrinos, como el síndrome carcinoide, el VIPoma, el glucagonoma y el insulinoma. También se utiliza, a veces, en las varices esofágicas sangrantes, por vía intravenosa. La lanreótida es similar, pero tiene la ventaja de que se administra por vía intramuscular cada 14 días. Ambas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia.

Hormona estimulante de la glándula tiroideas o tirotropina (TSH)

Es una hormona mensajera. Su misión consiste en estimular la glándula tiroideas para que éste sintetice sus hormonas. No se utiliza en terapéutica, ya que, cuando hay hipofunción tiroidea, sea primaria o secundaria, es mejor administrar directamente las hormonas tiroideas.

Existen preparados de TSH que se utilizan exclusivamente en algunas pruebas de estimulación de la función tiroidea.

La hormona liberadora de TSH, o TRH, es la hormona mensajera hipotalámica que regula la síntesis de TSH (Fig. 38-3). Existe un preparado farmacológico que se utiliza también únicamente en pruebas diagnósticas de estimulación.

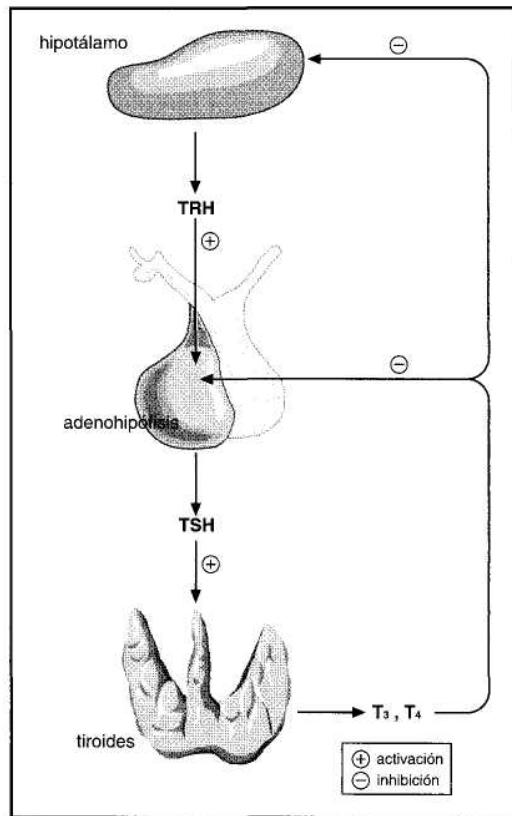


Fig. 38-3. Secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) bajo el estímulo de la TSH hipofisaria, que a su vez es secretada por la adenohipófisis en respuesta a la TRH hipotalámica. La T_3 y la T_4 ejercen un efecto negativo sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.

Corticotropina (ACTH)

Es otra hormona mensajera, que estimula la corteza suprarrenal para que sintetice glucocorticoides y otros esteroides (Fig. 38-4).

La ACTH como tal, o un derivado semisintético llamado tetracosáctido, se emplea en terapéutica para estimular la corteza suprarrenal cuando se ha atrofiado después de un tratamiento prolongado con glucocorticoides. Este problema se revisa en el Capítulo 42.

La hormona liberadora de corticotropina, o CRH, se sintetiza en el hipotálamo. No se utiliza en terapéutica.

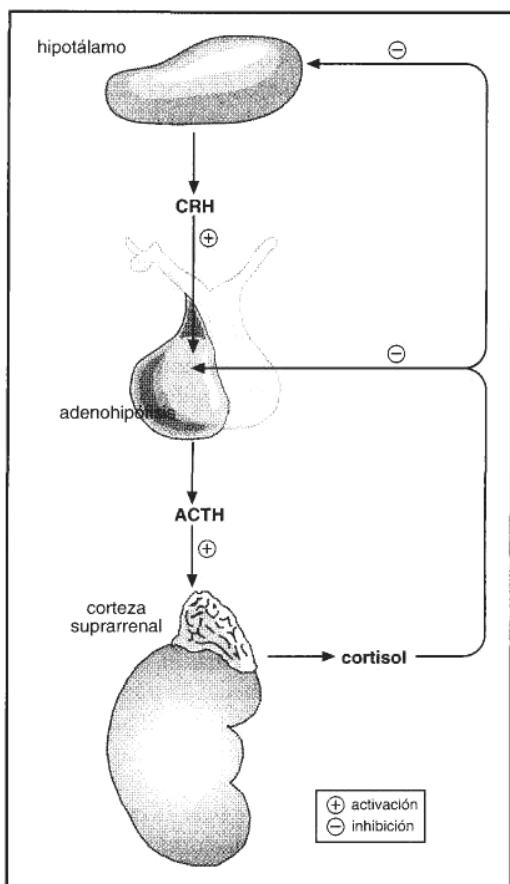


Fig. 38-4. Secrección de corticoides. La CRH hipotalámica estimula la adenohipófisis, que secreta ACTH. Esta estimula la corteza suprarrenal, que secreta glucocorticoides (cortisol), los cuales ejercen un efecto negativo sobre la síntesis de CRH hipotalámica y de ACTH hipofisaria.

Gonadotropinas (hormona estimulante del folículo o FSH, y hormona luteinizante o LH)
Son hormonas de acción mixta. Como mensajeras, inducen la producción de hormonas sexuales, y como efectoras, provocan la maduración del óvulo o los espermatozoides. Comienzan a secretarse en cantidad apreciable sólo a partir de la menarquía; de hecho, la menarquía se presenta cuando comienza la secreción hipofisaria de gonadotropinas.

La FSH y la LH son comunes en la mujer y en

el varón, pero los efectos fisiológicos son distintos (Fig 38-5).

En la mujer, la secreción de gonadotropinas es cíclica y regula el ciclo menstrual. La FSH provoca la maduración del folículo y la síntesis de es-

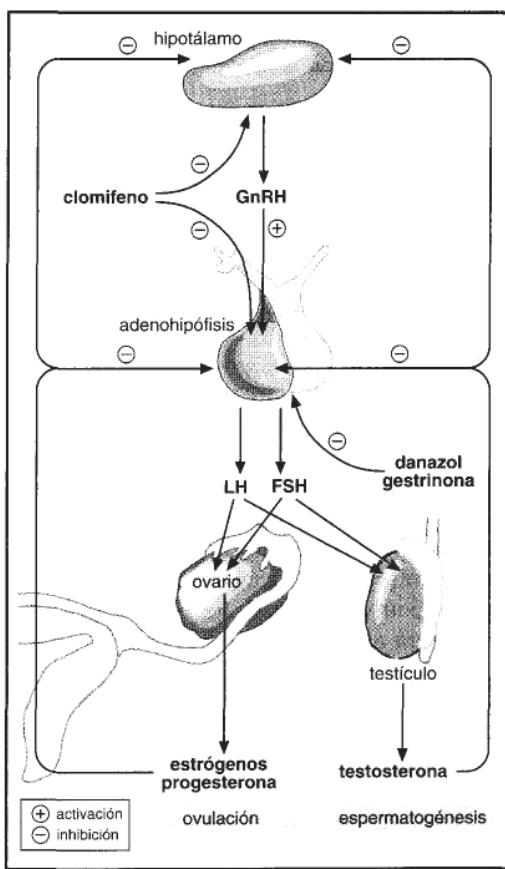


Fig. 38-5. Secrección de hormonas sexuales. La GnRH hipotalámica estimula la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) por la adenohipófisis. En la mujer, la FSH estimula la maduración del folículo y la síntesis de estrógenos, y la LH la ovulación y la síntesis de progesterona. En el varón, la LH estimula la secreción de testosterona y la FSH la espermatogénesis. Tanto los estrógenos y la progesterona como la testosterona frenan la producción hipotalámica de GnRH y la secreción hipofisaria de gonadotropinas. El clomifeno elimina el efecto inhibitorio de las hormonas sobre el hipotálamo y la adenohipófisis. El danazol y la gestrinona inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas.

trógenos en el estroma ovárico. La LH induce la ovulación y estimula el cuerpo lúteo, que a su vez produce progesterona.

En el varón, la FSH estimula la maduración de las espermatogenias y, por tanto, la producción de espermatozoides (espermatogénesis). La LH estimula la maduración y el funcionamiento de las células de Leydig, situadas en el intersticio del testículo, que secretan la testosterona.

Origen e indicaciones de las gonadotropinas

Las gonadotropinas que se utilizan en terapéutica procedían antiguamente de la orina de mujeres menopáusicas* o de mujeres embarazadas, de la que se puede extraer la gonadotropina menopáusica humana (HMG), o menotropina, y la gonadotropina coriónica humana (HCG), que procede de la placenta. La HMG contiene LH y FSH en cantidades similares, mientras que la HCG contiene casi exclusivamente LH. La FSH, la LH y la HCG se obtienen actualmente en estado puro con técnica recombinante de ADN, por lo que las gonadotropinas urinarias apenas se emplean.

Las gonadotropinas se utilizan en algunas modalidades de reproducción asistida, especialmente en la infertilidad femenina por déficit parcial de gonadotropinas hipofisarias. En este caso, se administra primero HMG (o FSH pura) por vía subcutánea, para provocar la maduración del folículo, y luego HCG (o LH pura) por vía intramuscular, para provocar la ovulación. También se utilizan para estimular el ovario, para obtener óvulos, en las técnicas de fecundación *in vitro*.

Como efectos secundarios, las gonadotropinas pueden ser causa de embarazos gemelares o múltiples, y del llamado síndrome de hiperestimulación oválica, que se manifiesta por dolor abdominal, ascitis y, a veces, derrame pleural y edema.

Inhibidores de la síntesis de gonadotropinas

Existen diversas situaciones clínicas, como la pubertad precoz, la endometriosis y el cáncer de próstata, en las que interesa bloquear la síntesis de gonadotropinas, algo que se puede conseguir con varios fármacos.

Danazol

Es un esferoide sintético con efecto androgénico débil, que inhibe la síntesis y la liberación de las gonadotropinas, tanto en la mujer como en el varón. Se utiliza en la pubertad precoz (en ambos sexos) y en el tratamiento médico de la endometriosis, cuando no se puede extirpar quirúrgicamente todo el tejido ectópico endometrial. La dosis es de 400-800 mg/día, por vía oral. Por su débil poder androgénico, puede producir acné e hirsutismo facial en los tratamientos prolongados. Debe evitarse su administración durante el embarazo, ya que puede producir virilización del feto.

Gestrinona

Es otro esteroide de síntesis, parecido al danazol, que se utiliza también en el tratamiento médico de la endometriosis.

Gonadorelina o GnRH

Es la hormona hipotalámica mensajera que regula la síntesis de gonadotropinas en la adenohipófisis (Fig. 38-5). Normalmente, se libera del hipotálamo en uno o dos pulsos o picos diarios. Existe un derivado de la GnRH, la nafareolina, que cuando se administra en pulsos estimula la síntesis y la liberación de gonadotropinas, lo que puede tener interés en algunas situaciones, por ejemplo, en la estimulación ovárica controlada previa a la fecundación *in vitro*. Sin embargo, la administración continua de gonadorelina (o nafareolina) provoca, al cabo de unos días, un bloqueo en la producción de estas hormonas, probablemente por saturación de los receptores gonadotropínicos hipofisarios, lo que actualmente tiene más interés en terapéutica.

La gonadorelina, como tal, tiene una semivida muy corta, por lo que sólo se utiliza en pruebas diagnósticas de estimulación, pero existen derivados (Cuadro 38-1) de efecto prolongado que se emplean en terapéutica para lograr el bloqueo de la síntesis de gonadotropinas.

Las indicaciones de los derivados de la gonadorelina son en el cáncer de próstata avanzado, en el que interesa suprimir la secreción de testos-

* En la menopausia, al no existir el freno de las hormonas ováricas, aumenta la síntesis de gonadotropinas, que se eliminan por la orina.

Cuadro 38-1

DERIVADOS (ANÁLOGOS) DE LA GONADORELINA

PRINCIPIO ACTIVO

DOSIS HABITUAL

		Libertación prolongada, 7.5 mg/mes, vía intramuscular profunda
Triptoremina (Decapeptyl 3.75®)	Dosis habitual	0.1 mg/día, vía subcutánea, o 3.75 mg/mes, por vía intramuscular profunda, u 11.75 mg/3 meses, vía intramuscular profunda
Nafarelina (Syneret®)	Dosis habitual	200-400 µg/12 h, vía nasal

terona, y en el tratamiento médico de la endometriosis. También se han utilizado en el mioma uterino, en la pubertad precoz y en el hipotiroidismo juvenil.

Suelen administrarse por vía subcutánea, y de algunos existen preparados de liberación prolongada que se administran por vía intramuscular cada cuatro semanas. La buserelina y la nafarelina se pueden utilizar también por vía nasal.

Todos los inhibidores de la secreción de gonadotropinas producen hipogonadismo cuando se utilizan durante un tiempo prolongado (más de seis meses). En este caso, pueden producir o agravar una osteoporosis, sobre todo en las mujeres.

Actualmente se dispone de un preparado sintético, el cetrorelix, que es un inhibidor de la liberación de GnRH, y que se utiliza, por vía subcutánea, en algunas técnicas de fecundación *in vitro*, para prevenir el «pico prematuro» de la hormona luteinizante (LH).

Prolactina

La prolactina, u hormona lactógena, se secreta por la adenohipófisis durante toda la vida en cantidades muy pequeñas, pero su nivel aumenta bruscamente en la mujer después del parto. Estimula selectivamente el tejido mamario, ya maduro por la acción de los estrógenos durante el embarazo, para secretar leche (Fig. 38-6).

Esta secreción elevada de prolactina se mantiene mientras dure la lactancia. Durante ésta, es infrecuente que se produzca otro embarazo, pues la

prolactina inhibe la secreción hipotalámica de GnRH y, por tanto, de gonadotropinas hipofisarias, por lo que no hay ovulación.

La prolactina no se utiliza en terapéutica.

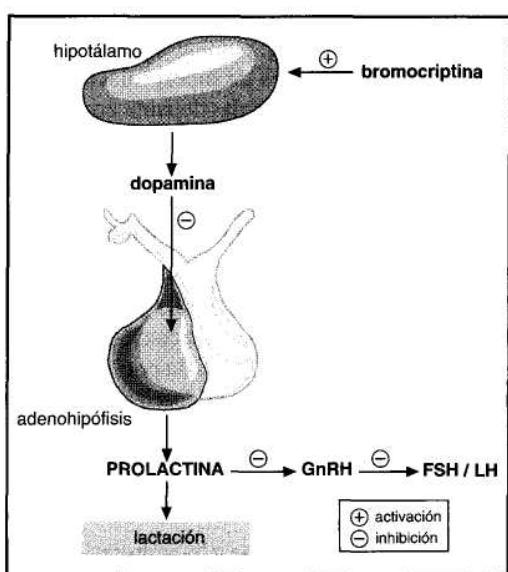


Fig. 38-6. Mecanismos de la lactación. La prolactina estimula el tejido mamario para la producción de leche. La dopamina hipotalámica tiene un efecto de freno sobre la síntesis hipofisaria de prolactina. La bromocriptina estimula la secreción de dopamina en el hipotálamo y, por tanto, frena la síntesis de prolactina, con lo que se inhibe la lactación. La prolactina inhibe la síntesis de GnRH en el hipotálamo y, por tanto, la síntesis de FSH y LH por la hipófisis.

Inhibidores de la secreción de prolactina

En algunas situaciones clínicas interesa inhibir la secreción de prolactina, sobre todo si está aumentada (hiperprolactinemia). La hiperprolactinemia puede ser orgánica o funcional. La orgánica se debe a un tumor hipofisario productor de prolactina, llamado prolactinoma. La funcional puede ser secundaria a algunos fármacos (antipsicóticos, estrógenos, anticonceptivos hormonales), pero casi siempre es de causa desconocida. En ambos casos se produce un síndrome caracterizado, en la mujer, por amenorrea, galactorrea, infertilidad y síntomas de déficit de estrógenos (por la falta de gonadotropinas), y en el varón por impotencia, ginecomastia, infertilidad y, a veces, galactorrea. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles plasmáticos de prolactina elevados.

Bromocriptina

Es un alcaloide obtenido del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*), que inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede controlar diversas situaciones de hiperprolactinemia. Actúa estimulando las células dopaminérgicas del hipotálamo, que aumentan la síntesis de dopamina, la cual a su vez inhibe la síntesis de prolactina.

La bromocriptina está indicada en las siguientes situaciones:

- Infertilidad femenina por hiperprolactinemia funcional. En esta situación, la secreción de GnRH y de gonadotropinas está inhibida por la prolactina y, por tanto, la ovulación es difícil o imposible. Al inhibirse la secreción de prolactina por la bromocriptina, vuelven a sintetizarse las gonadotropinas, y puede producirse la ovulación y el embarazo.
- Galactorrea secundaria a hiperprolactinemia.
- Supresión de la secreción láctea, después del parto, en una dosis de 5 mg/día, durante dos semanas.
- Tratamiento de prolactinomas hipofisarios. La bromocriptina no sólo inhibe la secreción de prolactina por el tumor hipofisario, sino que también puede reducir su tamaño, con lo que se faci-

lita la cirugía e incluso puede hacerla innecesaria en algunos casos.

- Enfermedad de Parkinson, al estimular la síntesis de dopamina, potencia los efectos de la L-dopa, por lo que habitualmente se administran juntas.

La bromocriptina tiene algunos efectos secundarios. Es frecuente que produzca molestias digestivas, que se reducen si se administra con las comidas. También puede producir hipotensión ortostática, cefalea y mareo.

Lisurida, quinagolida, cabergolina y mesilato de pergolida

Son todos parecidos a la bromocriptina, y actúan también estimulando las células dopaminérgicas del hipotálamo, aunque tienen una semivida mayor. La cabergolina inhibe la secreción láctea posparto con una dosis única de 1 mg por vía oral. El mesilato de pergolida se utiliza casi exclusivamente en la enfermedad de Parkinson.

TRATAMIENTO DEL HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo es el déficit, total o parcial, de la síntesis de hormonas hipofisarias. Sus causas más frecuentes son: ciertos tumores, traumatismos, intervenciones quirúrgicas o radioterapia. El hipopituitarismo provoca la hipofunción secundaria de las glándulas endocrinas dependientes de hormonas hipofisarias mensajeras (tiroides, corteza suprarrenal, gónadas), así como el déficit de hormonas hipofisarias efectoras (ADH, oxitocina, GH, gonadotropinas), con sus respectivas consecuencias. En estos casos se podrían administrar todas las hormonas hipofisarias de forma sustitutiva. Sin embargo, en el hipopituitarismo total sólo se administran las que son efectoras, es decir, la hormona antidiurética, la hormona del crecimiento (en los niños) y, a veces, las gonadotropinas. Las hormonas mensajeras no se utilizan, ya que es más práctico administrar directamente las hormonas efectoras que dependen de ellas, es decir, la hormona tiroidea, los corticoides suprarrenales y las hormonas sexuales.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A**1.**

La desmopresina, que es el fármaco de elección en el tratamiento de la diabetes insípida hipofisaria, se administra por vía nasal, en forma de aerosol o de gotas. En este caso, se utiliza un pequeño tubo de plástico graduado. Se carga la dosis (cada raya corresponde a 10 ,ug), se introduce el tubo en una fosa nasal y el propio enfermo sopla, por el otro extremo, para depositar la dosis en la fosa nasal. Esta técnica se debe enseñar muy bien al enfermo.

2.

Los tratamientos con hormona del crecimiento (GH) son caros. Su administración sólo está justificada cuando se demuestra analíticamente que existe un descenso de la hormona (ya que hay otras causas de enanismo) y se compruebe que las líneas epifisarias óseas permanecen abiertas. Si al cabo de seis meses no se evidencia un aumento significativo de la talla, no está justificado continuar el tratamiento.

3.

Cuando se utilizan gonadotropinas, hay que vigilar la posible aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica, que se caracteriza por dolor abdominal, ascitis y, a veces, derrame pleural, edemas y signos de insuficiencia cardíaca, y que puede ser peligroso.

4.

A los enfermos tratados con bromocriptina se les debe controlar la tensión arterial al principio del tratamiento, ya que pueden presentar una hipotensión importante.

CAPÍTULO 39

Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos

FISIOPATOLOGÍA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La glándula tiroides, por el estímulo de la TSH hipofisaria (controlada, a su vez, por la TRH hipotalámica), produce dos hormonas que contienen yodo: la tiroxina, o T₄, y la triyodotironina, o T₃. Estas hormonas se acoplan a una globulina formando la tiroglobulina, la cual se almacena en los folículos tiroideos. Cuando es necesario, las hormonas se disocian de la globulina y pasan a la sangre, donde se unen a proteínas transportadoras. En los tejidos, y mediante la acción de una desyodinasa, la mayor parte de la T₄ se transforma en T₃, que es la forma más activa de la hormona. El yodo necesario para la síntesis de estas hormonas se obtiene de la dieta.

Las hormonas tiroideas actúan prácticamente en todos los tejidos del organismo. Su efecto fisiológico consiste en mantener el metabolismo en su nivel normal y estimular el crecimiento.

El hipotiroidismo se debe a un déficit en la producción de hormonas tiroideas, que puede ser primario o secundario: el primario se debe a una enfermedad intrínseca del tiroides o a la destrucción del tejido tiroideo por cirugía, radioterapia o administración de yodo radiactivo (¹³¹I); el secundario se debe a un déficit de TSH hipofisaria o TRH hipotalámica.

El hipotiroidismo congénito, que a menudo cur-

sa con bocio, conlleva, invariablemente, retraso mental y alteraciones del desarrollo (cretinismo), salvo que se realice un diagnóstico precoz y se instaure un tratamiento inmediato.

El hipotiroidismo del adulto se caracteriza por la presencia de bradipsiquia, bradicardia, estreñimiento y una alteración característica de la piel denominada mixedema.

El hipertiroidismo, o tirotoxicosis, se debe a un exceso de producción de hormonas tiroideas. El cuadro clínico consiste en nerviosismo, temblor, taquicardia, pérdida de peso, diarrea y, a veces, exoftalmos. En casos graves, puede aparecer la llamada crisis tirotóxica o tormenta tiroidea, que se caracteriza por una exacerbación aguda de estos síntomas; a menudo cursa con insuficiencia cardíaca.

El hipertiroidismo también puede ser primario, debido a un defecto del propio tiroides, o secundario, a causa de un exceso de TSH hipofisaria, lo que es menos frecuente.

Las causas del hipertiroidismo primario son el adenoma hiperfuncionante, la enfermedad de Graves-Basedow, y algunas tiroiditis subagudas o crónicas.

El adenoma hiperfuncionante, que puede ser único o múltiple (bocio multinodular tóxico), se trata quirúrgicamente o mediante la administración de ¹³¹I.

La enfermedad de Graves-Basedow, o bocio exoftálmico, es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Se trata de un trastorno autoinmunitario en el que los linfocitos fabrican una inmunoglobulina anormal que es capaz de estimular los receptores tiroideos de la TSH.

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas se utilizan, en dosis sustitutivas, en el tratamiento del hipotiroidismo, tanto primario como secundario. La TSH y la TRH no se emplean en terapéutica.

Tiroxina (T_4)

Es la hormona de elección en el tratamiento del hipotiroidismo. En los tejidos se transforma en T_3 . Debe utilizarse la forma levógira (levotiroxina).

Se administra por vía oral, empezando con dosis bajas, de 50-100 µg/día, que se van aumentando, 25-50 µg cada 3-4 semanas, hasta observar la mejoría de los síntomas hipotiroideos. No suele ser necesario pasar de 200-300 µg/día. En el hipotiroidismo congénito, las dosis iniciales son de 25 µg/día.

Si se administran dosis altas desde el principio, pueden aparecer síntomas de hipertiroidismo. En los enfermos coronarios puede originarse angina de pecho e insuficiencia cardíaca; en los hipertensos, un agravamiento de la hipertensión.

Por lo general, el tratamiento sustitutivo tiroideo debe mantenerse toda la vida.

Triyodotironina (T_3)

Es más activa que la T_4 y sus efectos se manifiestan antes, pero se utiliza menos en terapéutica, porque se elimina rápidamente y es difícil obtener niveles estables. Por esta razón, sólo se emplea cuando se desea obtener un efecto muy rápido, como en el tratamiento del coma hipotiroideo; en este caso, se utiliza la L-triyodotironina sódica, o liotironina, en una dosis de 10-20 µg por vía intravenosa cada 4 horas.

Existe un preparado que combina la levotiroxina y la liotironina en proporción de 9 a 1, y que, al menos en algunos casos, parece presentar más ventajas que la levotiroxina sola.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

Estos fármacos tienen la propiedad de bloquear la producción o la liberación (o ambas cosas) de las hormonas tiroideas. Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo, especialmente el producido por la enfermedad de Graves-Basedow. Cuando estos fármacos fracasan, se recurre a la cirugía, realizando una tiroidectomía total o subtotal, o a la administración de ^{131}I . Estos procedimientos suelen producir un estado de hipotiroidismo permanente.

Yodo

Una dosis alta de yodo inhibe temporalmente la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas, y reduce el tamaño y la vascularización del tiroides. Se administra por vía oral, en forma de solución saturada de yoduro potásico (solución de Lugol), habitualmente como preparación a la cirugía tiroidea. La dosis es de 2-6 gotas, tres veces al día, durante 10 días antes de la operación. También está indicado en la crisis tirotóxica, por vía intravenosa, en forma de yoduro sódico.

El yodo suele producir un sabor metálico, aumento de la salivación y de las secreciones bronquiales y, a veces, acné y exantema.

Tiouracilos

El propiltiouracilo y el metiltiouracilo inhiben la síntesis de T_3 y T_4 , e impiden la conversión periférica de T_4 en T_3 . Se administran por vía oral, en unas dosis iniciales de 300-400 mg/día, que se pueden aumentar hasta 1 g/día. Esta dosis debe mantenerse durante varios meses (al menos cuatro) aunque hayan mejorado los síntomas, ya que si el tratamiento se interrumpe antes, son frecuentes las recidivas. Se emplean también en la crisis tirotóxica y como preparación para la cirugía tiroidea.

Efectos secundarios

Pueden producir fiebre, exantema, artralgias, hepatitis tóxica y bocio. El efecto secundario más grave es el descenso de la cifra de granulocitos (agranulocitosis), que aparece en un 0.5 % de los casos, por lo que durante el tratamiento es preciso realizar análisis periódicos de leucocitos. Estos fármacos atraviesan la placenta y pueden causar bocio en el feto, por lo que no se deben administrar a mujeres embarazadas.

Carbimazol y tiamazol

De efectos muy parecidos a los de los tiouracilos, también bloquean la síntesis de T₄ y T₃, pero no la conversión periférica de T₄ a T₃. Se administran en dosis iniciales de 15 mg/día, por vía oral, que se pueden aumentar hasta 60 mg/día. También pueden producir exantema, agranulocitosis, bocio, molestias digestivas, artralgias y prurito.

Betabloqueantes

El bloqueo de los receptores adrenérgicos /? mejora los síntomas del hipertiroidismo, sobre todo la taquicardia, el temblor y el nerviosismo. Por esta razón, los betabloqueantes (véase el Cap. 10) se administran con frecuencia al principio del tratamiento del hipertiroidismo, y muy especialmente en las crisis tirotóxicas. Los más utilizados en esta indicación son el propranolol y el atenolol.

P U N T O S I M P O R T A N T E S E N E N F E R M E R Í A

1.

El tratamiento con levotiroxina debe comenzarse con una dosis baja, que se aumentará paulatinamente. De lo contrario, el enfermo puede presentar nerviosismo, taquicardia, arritmias e hiper-

tensión; si el enfermo padece una enfermedad coronaria, ésta puede agravarse.

2.

Los tiouracilos pueden producir, entre otros efectos secundarios, agranulocitosis. Por esta razón, durante el tra-

tamiento es preciso realizar controles periódicos de los leucocitos.

3.

Los tiouracilos no se deben administrar a mujeres embarazadas, ya que pueden producir bocio en el feto.

Hormonas y fármacos que intervienen en el metabolismo del calcio

FISIOPATOLOGÍA DEL CALCIO

Muchos procesos metabólicos, entre los que destaca la contracción muscular, dependen, entre otros factores, de una adecuada disponibilidad de calcio.

La concentración plasmática normal de calcio, que oscila entre 8.5 y 10.5 mg/100 mL, depende del equilibrio entre la reabsorción intestinal del calcio de los alimentos, la eliminación renal y la cantidad depositada en los huesos, y está regulada por dos hormonas y una prohormona (Fig. 40-1). Las hormonas son la hormona paratiroides, sintetizada en las paratiroides, y la calcitonina, sintetizada en las células parafoliculares (células C) del tiroides. La prohormona es la vitamina D, que se describe en el Capítulo 65.

La hormona paratiroides aumenta la reabsorción intestinal de calcio, disminuye su eliminación renal y promueve la transferencia del calcio de los huesos al plasma. La consecuencia final de estos tres efectos es un aumento del calcio plasmático. El propio nivel de calcio regula la producción de hormona paratiroides: un nivel plasmático bajo de calcio estimula su producción y un nivel alto la frena.

La calcitonina tiene un efecto contrario al de la hormona paratiroides, aumenta la eliminación renal de calcio y promueve el paso de éste del plasma a los huesos, lo que produce un descenso del

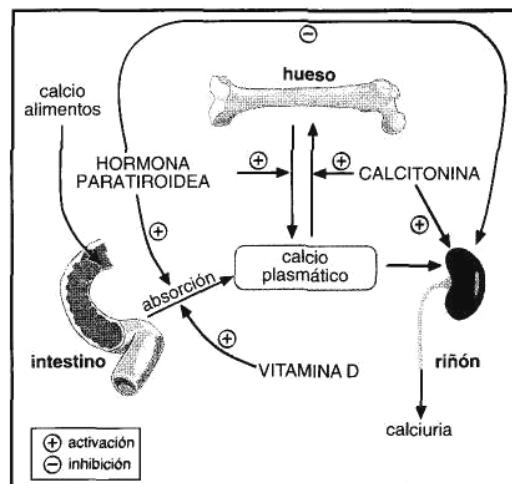


Fig. 40-1. El nivel estable de calcio plasmático se consigue mediante el equilibrio entre reabsorción intestinal, transferencia al hueso y eliminación renal. La vitamina D, la hormona paratiroides y la calcitonina intervienen en los tres procesos.

calcio plasmático. A su vez, el nivel de calcio plasmático regula también la producción de calcitonina: la hipercalcemia favorece su secreción, mientras que la hipocalcemia la frena.

El efecto principal de la vitamina D es favorecer la reabsorción de calcio en el yeyuno.

En resumen, el nivel estable de calcio plasmático se consigue mediante un equilibrio entre las acciones de la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina, además de un aporte adecuado de calcio en la dieta.

Las alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo se deben principalmente a alteraciones de las glándulas paratiroides de la calcitonina, la vitamina D y el calcio.

El hipoparatiroidismo produce hipocalcemia, que a su vez provoca tetania (contracción espasmodica de los músculos esqueléticos). Suele deberse a una alteración primaria de las glándulas paratiroides de base inmunitaria.

El hiperparatiroidismo se debe casi siempre a un adenoma de una de las glándulas paratiroides, que secreta un exceso de hormona paratiroidea. La hipercalcemia resultante produce astenia, estreñimiento, poliuria, deshidratación e insuficiencia renal. Los niveles muy altos de calcio plasmático ($>12\text{-}14 \text{ mg}/100 \text{ mL}$) pueden producir una parada cardíaca, al interferir en el proceso de la contracción cardíaca.

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO

El tratamiento del hipoparatiroidismo consiste en la administración de vitamina D y calcio. Los preparados de hormona paratiroidea no se utilizan de forma sistemática porque tienen una semivida muy corta y producen con frecuencia reacciones alérgicas. El calcio se administra en forma de cloruro o gluconato calcico, por vía oral, habitualmente durante un tiempo indefinido. Es conveniente vigilar los niveles plasmáticos de calcio por si se produce hipercalcemia.

TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO

El tratamiento del hiperparatiroidismo es quirúrgico, siempre que sea posible, y consiste en la extirpación de la glándula paratiroidea adenomatosa, una vez localizada. Sin embargo, con frecuencia es preciso tratar de urgencia la hipercalcemia, antes de la cirugía, o cuando ésta tiene otra causa.

Fármacos hipocalcemiantes

Fosfato

El fosfato administrado por vía oral impide la absorción intestinal de calcio, y por vía intravenosa promueve el depósito de calcio en el hueso, por lo que disminuye su concentración plasmática. La vía intravenosa tiene el inconveniente de que puede causar depósitos tisulares de fosfato calcico.

Difosfonatos

Estos fármacos reducen la reabsorción ósea y, por tanto, disminuyen el paso de calcio del hueso al plasma. Los más utilizados son el clodronato, el alendronato, el risedronato, el etidronato y el ácido etidrónico. El primero se administra por vía intravenosa, y los otros, por vía oral.

Calcitonina

Se utiliza la de salmón, o salcatonina, que es más potente y tiene una semivida mayor que la humana, y la de anguila, o elcatonina. Ambas se administran por vía intramuscular, en una dosis de 4-8 U/kg, cada 12 horas. Pueden producir reacciones alérgicas, náuseas y sensación de calor en la cara.

La calcitonina se emplea también en la enfermedad de Paget, en la que es útil sobre todo para controlar el dolor. En esta enfermedad se emplea también el etidronato, por vía oral.

Otros fármacos hipocalcemiantes

Los fármacos anteriores se utilizan también en las hipercalcemias de otras causas, en las que además pueden ser útiles otros fármacos. En la hipercalcemia producida por tumores malignos del hueso (primarios o metastásicos), pueden ser útiles los corticoides y la plicamicina, un antibiótico con efecto citotóxico que produce depresión medular como efecto secundario.

En el tratamiento de cualquier hipercalcemia es fundamental el aporte de líquidos, por vía oral o en forma de solución salina intravenosa, para tratar la deshidratación y forzar la eliminación renal de calcio. Habitualmente se administra también un diurético del tipo de la furosemida, que aumenta la eliminación renal de calcio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis consiste en la pérdida de masa ósea, tanto de la parte mineral como de la matriz orgánica, pero sin alteraciones demostrables del metabolismo del calcio. Clínicamente se manifiesta por fracturas patológicas, muy frecuentes en la cadera y las vértebras. Se puede diagnosticar por métodos radiográficos, pero es más fiable la densitometría ósea.

La osteoporosis se puede considerar como un proceso normal del envejecimiento y se acentúa con la inmovilidad, pero puede ser secundaria a otras enfermedades o a tratamientos farmacológicos, por ejemplo, con corticoides, heparina o análogos de la gonadorelina.

Un factor importante en su desarrollo es el factor hormonal. En la menopausia femenina es muy frecuente que aparezca o se acentúe la osteoporosis, por la falta de estrógenos. Lo mismo ocurre en casos de hipogonadismo femenino, tanto espontáneo (por hiperprolactinemia, anorexia nerviosa, o alteraciones hipotalámicas u ováricas) como provocado por la cirugía (ovarectomía). La dieta también es importante. Al parecer, una dieta rica en calcio durante la infancia y la juventud ayuda a prevenir la aparición de la osteoporosis a edades más avanzadas.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis suele ser poco eficaz; sin embargo, y debido a la presencia casi inevitable de la osteoporosis en edades avanzadas, el consumo de fármacos con este fin es muy elevado.

Los fármacos que, con mayor o menor justificación, se emplean en el tratamiento de la osteoporosis son los siguientes:

Vitamina D y calcio

Tienen valor preventivo, sobre todo en edades tempranas de la vida, y también en la menopausia femenina. Una vez que se ha producido la osteoporosis, probablemente ya no son útiles, pero suelen administrarse.

Calcitonina

Por lo general, se administra por vía intramuscular. Existe un preparado que se puede administrar por insuflación nasal, en dosis de 200 U/día. En un

10-20 % de los casos aumenta la masa ósea, pero en el resto no produce ningún beneficio objetivo.

Fluoruro

El fluoruro sódico, por vía oral, puede ser útil en la osteoporosis vertebral grave, pero puede provocar un aumento de la densidad del hueso (hiperostosis).

Estrógenos

Son útiles en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica femenina, pero, como ocurre con el calcio y la vitamina D, una vez que se ha desarrollado la osteoporosis, probablemente ya no son eficaces. Este problema se revisa en el Capítulo 44,

Complejo oseína-hidroxiapatita

Es un complejo de oseína, o parte orgánica del hueso, e hidroxiapatita, o parte inorgánica. Parece que actúa estimulando los osteoblastos y disminuyendo la reabsorción mineral. Se administra por vía oral, en dosis de 1,5-3 g/día.

Difosfonatos

Los difosfonatos son útiles en algunas formas de osteoporosis. Los más utilizados con esta indicación son el etidronato, el alendronato, el pamidronato y el risedronato.

El etidronato puede reducir la osteoporosis provocada por tratamientos prolongados con corticoides (véase el Cap. 42). El alendronato y el risedronato se utilizan sobre todo en la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas. El alendronato se administra en dosis de 5-10 mg/día por vía oral durante tres años. Este fármaco puede producir esofagitis; para evitarla, se aconseja tomar los comprimidos con un vaso de agua y permanecer después en bipedestación durante al menos 30 minutos. El risedronato se administra por vía oral, en dosis de 5 mg/día, 30 minutos antes del desayuno. También se pueden administrar 35 mg una vez a la semana.

Existe otro difosfonato, el ácido zoledrónico, que se utiliza exclusivamente en el tratamiento de las metástasis óseas de tumores malignos, especialmente cuando provocan hipercalcemia. Es un compuesto sumamente potente, por lo que la dosis habitual es de 4 mg, por vía intravenosa, una vez al año.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Cuando se administran sales de calcio por vía intravenosa, hay que recordar que no conviene mezclarlas en la misma jeringa (o suero) con otros fármacos, ya que con muchos de ellos produce precipitados.

2.

El tratamiento de la osteoporosis es básicamente preventivo. Una dieta rica en calcio durante la infancia y la juventud parece ser el mejor méto-

do para prevenir la aparición de osteoporosis a edades más avanzadas, pero una vez que se ha desarrollado el cuadro, el tratamiento es difícil.

3.

Actualmente se abusa de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis, ya que al menos en el 80 % de los casos es ineficaz. Además de la importante carga económica, la calcitonina puede producir reacciones alérgicas graves.

4.

Los comprimidos de alendronato deben tomarse con abundante agua, y el paciente debe permanecer en bipedestación al menos durante 30 minutos después de la toma para evitar la aparición de esofagitis.

5.

Los comprimidos de risedronato se administran 30 minutos antes del desayuno.

Insulina, antidiabéticos orales y otras hormonas pancreáticas

INSULINA

Introducción

La insulina se sintetiza en las células β de los islotes de Langerhans, que constituyen la porción endocrina del páncreas. Se trata de una gran proteína, formada por dos cadenas (A y B) de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente.

La insulina, al actuar sobre receptores celulares específicos, interviene en diversos procesos metabólicos. Los más importantes están relacionados con el metabolismo de la glucosa, pero también interviene en el metabolismo de las proteínas y de las grasas, así como de algunos electrolitos.

La insulina favorece el catabolismo de la glucosa y la síntesis de glucógeno. Ambos efectos tienden a reducir la glucemia. A su vez, el nivel de glucemia controla la secreción de insulina: la hiperglucemia la estimula, mientras que la hipoglucemia la frena casi por completo.

El déficit parcial o total de insulina produce diabetes mellitus, que se caracteriza clínicamente por poliuria, polidipsia y pérdida de peso; y desde el punto de vista analítico, por hiperglucemia y glucosuria.

Existen dos tipos clínicos de diabetes, la insulinodependiente, o de tipo 1, que afecta a niños y jóvenes, y la no insulinodependiente, o de tipo 2,

que suele manifestarse en la edad adulta (aunque puede presentarse también en la edad juvenil) y acompañarse de obesidad.

En la diabetes de tipo 1 existe un déficit real de insulina, por una alteración de las células β de los islotes que reduce la capacidad de síntesis de insulina. La causa de esta alteración es desconocida, pero parece que intervienen factores inmunitarios, genéticos y, quizás, víricos. En este tipo de diabetes es imprescindible la administración de insulina como tratamiento sustitutivo.

En la diabetes de tipo 2, el defecto fundamental parece encontrarse en una resistencia a la insulina en los receptores celulares. La síntesis de insulina suele estar disminuida, pero no tanto como en la diabetes de tipo 1, y su administración casi nunca es necesaria, ya que este tipo de diabetes se suele controlar sólo con dieta.

En ambos tipos de diabetes pueden presentarse complicaciones vasculares diversas, que afectan fundamentalmente al riñón, a la retina y a las extremidades.

La cetoadosis diabética es una complicación que puede aparecer en ambos tipos de diabetes, pero más frecuentemente en la de tipo 1, y puede ser la forma clínica de comienzo de la enfermedad o presentarse en el curso de una diabetes ya conocida y tratada. Se trata de una situación grave, en la que existe acidosis metabólica y habi-

tualmente hiperglucemia y glucosuria importantes, con poliuria y deshidratación. En los casos más graves se afecta el estado de conciencia, pudiéndose llegar al estado de coma («coma diabético»). Es frecuente que se pueda detectar alguna causa desencadenante de la cetoacidosis, como infecciones, intervenciones quirúrgicas, politraumatismos o falta de administración de la insulina, pero en ocasiones no se detecta ninguna causa aparente. La acidosis metabólica de la cetoacidosis se debe al aumento de la lipólisis, la cual produce un aumento de la producción de cetoácidos (ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico) y de acetona. La acetona se elimina por la orina, y su determinación rápida mediante reactivos sencillos permite alertar sobre la situación de cetoacidosis.

Origen de la insulina

Hasta hace unos años, la insulina se extraía del páncreas de la ternera y el cerdo, pero en la actualidad se utiliza exclusivamente insulina humana

obtenida por técnica recombinante de ADN. Para esta técnica se emplean bacterias (*E. coli*) o levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*), a cuyo ADN se acopla el gen humano que codifica la síntesis de la insulina en las células β de los islotes pancreáticos.

Vías de administración

La insulina sólo se administra por vía parenteral, subcutánea o intravenosa. Todas las insulinas se pueden administrar por vía subcutánea, que es la más frecuente, pero no todas se pueden administrar por vía intravenosa.

Se está estudiando la posibilidad de utilizar otras vías para la administración de la insulina, como la oral, la nasal y la inhalatoria. De todas ellas, la más prometedora es la inhalatoria, pero todavía está en fase de desarrollo.

Tipos de insulina (Cuadro 41-1)

En la actualidad existen dos tipos de insulina: insulinas naturales y análogos de la insulina.

Cuadro 41-1

TIPOS DE INSULINA

A) INSULINAS NATURALES

- 1) De acción rápida
 - Insulina soluble o regular (Actrapid®, Humulina®)
- 2) De acción retardada
 - a) De acción intermedia
 - Insulina protamina (isofánica o NPH) (Insulatard®, Humulina NPH®)
 - Insulina amorfá (NC)
 - b) De acción prolongada
 - Insulina cristalina (Ultratard®)
 - Insulina determir (NC)

B) ANÁLOGOS DE LA INSULINA

- 1) De acción rápida
 - Insulina lispro (Humalog®)
 - Insulina aspart (Novorapid Flexpen®)
- 2) De acción retardada
 - a) De acción intermedia
 - Insulina lispro protamina (NC)
 - Insulina aspart protamina (NC)
 - b) De acción prolongada
 - Insulina glargina (Lantus®)

NC: No comercializada actualmente en España.

Las *insulinas naturales* son preparados de insulina humana no modificada; es decir, su molécula es exactamente igual a la que sintetiza el páncreas humano. Estas insulinas existen, a su vez, en dos formas: insulina natural pura, que es de acción rápida, e insulinas a las que se les ha añadido otra molécula para retrasar su absorción y prolongar su semivida, pero sin modificar la propia molécula de insulina. Estas últimas son, por tanto, insulinas de acción retardada.

Los *análogos de la insulina* son compuestos que se obtienen modificando la propia molécula de la insulina, bien en cuanto al orden, bien en cuanto al número de los aminoácidos de sus cadenas. Es decir, son moléculas artificiales que producen efectos distintos a los de la insulina natural. Estas insulinas existen también en estado puro (de acción rápida) o asociadas a otras moléculas que retrasan su absorción y prolongan su semivida (de acción retardada).

Insulinas naturales

Insulina natural de acción rápida

Es la insulina normal en estado puro, habitualmente denominada *insulina regular* o *insulina soluble*. Su aspecto es claro y transparente. Suele administrarse por vía subcutánea, pero también se puede administrar por vía intravenosa cuando es necesario. Cuando se inyecta por vía subcutánea, comienza a actuar aproximadamente a los 30 minutos, el efecto máximo se obtiene transcurridas entre 1 y 3 horas, y la duración total de la acción es de 6-8 horas. Cuando se inyecta por vía intravenosa, su efecto es prácticamente inmediato y la duración algo menor.

Insulinas naturales de acción retardada

Son, como ya se ha indicado, insulinas a las que se les ha añadido otra molécula con el fin de prolongar su absorción y, por tanto, su tiempo de acción, pero sin modificar la propia molécula de insulina. Estas insulinas tardan más tiempo en comenzar a actuar y su período de acción es más prolongado.

Se emplean tres procedimientos para prolongar el tiempo de absorción de la insulina y, por tanto, su período de acción.

El primero consiste en añadir a la insulina protamina y pequeñas cantidades de sales de cinc. Así se obtiene la *insulina protamina*, también denominada *insulina isofánica* o *NPH* (de *Neutra-Protamina-Hagedorn*), que es de acción intermedia. Comienza a actuar a los 90 minutos, el efecto máximo se produce transcurridas entre 4 y 12 horas, y su duración total es de alrededor de 24 horas.

El segundo procedimiento consiste en añadir sales de cinc a la insulina, en mayor cantidad que en el caso anterior, y controlar el pH. De esta forma se puede obtener insulina cristalizada e insulina en estado amorfo.

La insulina cristalizada (insulina cinc-cristalina, o simplemente *insulina cristalina*) tarda mucho tiempo en absorberse y su período de acción es muy prolongado (más de 24 horas), por lo que se conoce también como *insulina ultralenta*. Comienza a actuar a las 4 horas, el efecto máximo se observa entre las 8 y las 24 horas, y la duración total llega a ser de hasta 28 horas o más.

La insulina en estado amorfo (insulina cinc-amorfa, o simplemente *insulina amorfa*), teóricamente, es de acción intermedia, pero actualmente no se utiliza sola. Cuando se mezcla con la insulina cristalina en una proporción del 30 y el 70 %, respectivamente, se obtiene la llamada *insulina lenta*, que es de acción intermedia. Este tipo de insulina empieza a actuar a las 2 horas, el efecto máximo se observa transcurridas entre 7 y 15 horas, y la duración total es de unas 24 horas.

El tercer procedimiento para prolongar el tiempo de acción de la insulina natural consiste en añadir a su molécula un ácido graso (ácido mirístico). Así se obtiene la *insulina determir* (que todavía no está comercializada en España), y que se inyecta por vía subcutánea. El complejo insulina-ácido graso se une a la albúmina, tanto del tejido celular subcutáneo como de la sangre, de donde se libera la insulina de forma continua y regular durante 24 horas.

Es importante señalar que todas las insulinas de este grupo se administran exclusivamente por vía subcutánea, *nunca* por vía intravenosa. La insulina protamina, la cristalina y la lenta tienen un aspecto más o menos lechoso, y es necesario agitar suavemente el envase antes de su administración.

ción. La insulina determinar es transparente y no es necesario agitarla, pero tampoco se puede administrar por vía intravenosa.

Análogos de la insulina

Análogos de la insulina de acción rápida

Se dispone de dos análogos de la insulina de acción rápida, la insulina lispro y la insulina aspart, que se obtienen, como se ha indicado, mediante una manipulación de la propia molécula de la insulina. Ambas tienen un comienzo de acción más corto que el de la insulina regular, por lo que también se conocen como insulinas ultrarrápidas.

La *insulina lispro* se obtiene invirtiendo el orden de dos aminoácidos de la cadena B: prolina-lisina se cambia a lisina-prolina («lis-pro»). Este cambio se asocia a una menor adhesión entre las moléculas de la insulina, lo que acelera su absorción y, por tanto, su comienzo de acción. Su aspecto es transparente. Se administra habitualmente por vía subcutánea, pero excepcionalmente se puede administrar por vía intravenosa. Cuando se inyecta por vía subcutánea, comienza a actuar a los 5-15 minutos, su efecto máximo se observa a los 60 minutos, y la duración total es de 2-4 horas.

La *insulina aspart* se consigue sustituyendo el aminoácido prolina de la posición B-28 por ácido aspártico, lo que también favorece una menor adhesión entre las moléculas de insulina y una absorción más rápida. Su aspecto es también transparente, y se administra exclusivamente por vía subcutánea. Comienza a actuar a los 5-15 minutos, el efecto máximo se alcanza al cabo de 1 a 2 horas, y la duración total es de 3-4 horas.

Análogos de la insulina de acción retardada

Tanto la insulina lispro como la aspart se preparan también unidas a la protamina, obteniéndose así la *insulina lispro protamina* y la *insulina aspart protamina*. El aspecto de ambas es también más o menos lechoso, y se administran exclusivamente por vía subcutánea. Sus tiempos de comienzo de acción, acción máxima y duración total son muy similares a los de la insulina isofánica, es decir, son insulinas de acción intermedia.

En la actualidad, ninguna de estas dos insulinas se comercializan como tales en el mercado espa-

ñol, aunque la aspart protamina se comercializa mezclada a la aspart simple (véase más adelante). La *insulina glargina* se obtiene sustituyendo la aspárragina por glicina en la posición 21 de la cadena A de la insulina, y añadiendo dos moléculas de arginina al final de la cadena B de la insulina, que pasa, por tanto, de tener 30 aminoácidos a tener 32. Este cambio hace que la insulina precipite en microcristales en el lugar de la inyección (depósito subcutáneo), liberándose lentamente. La insulina glargina es, por tanto, de acción prolongada; su acción comienza a la hora de la inyección, el efecto máximo aparece a las 4-5 horas, y la duración total es de unas 24 horas. Su aspecto es transparente y se administra exclusivamente por vía subcutánea. No se puede mezclar con ninguna otra insulina.

Mezclas de insulinas

Con frecuencia se utilizan simultáneamente dos tipos de insulina en el tratamiento de la diabetes, con el fin de obtener un mejor control de la glucemia. Lo más habitual es administrar una insulina de acción intermedia o prolongada, en una o dos dosis diarias, complementada con dosis aisladas de una insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de las comidas. Esto se puede realizar inyectando aisladamente cada tipo de insulina o mezclando los dos tipos en la misma jeringa. Cuando esta mezcla se realiza de forma manual, es importante cargar antes la insulina de acción rápida y a continuación la retardada, así como inyectar inmediatamente la mezcla. En la actualidad se han comercializado diversas mezclas de insulina, que vienen ya preparadas. Ya se mencionó la denominada insulina lenta, que es una mezcla de insulina amorfa y cristalina al 30 y el 70%, respectivamente, pero existen prácticamente todas las mezclas ya preparadas de insulina rápida o ultrarrápida con otra insulina de acción retardada; las más utilizadas son las de insulina regular y NPH, pero existen también mezclas de insulina lispro y lispro protamina, y otras. Todas estas mezclas deben administrarse exclusivamente por vía subcutánea, nunca por vía intravenosa.

Presentación de la insulina

La insulina se comercializa en tres presentaciones: viales, «plumas» y cartuchos. La concentra-

ción de insulina en todas ellas es de 100 U/mL. Una unidad de insulina equivale aproximadamente a 0.035 mg, pero en la práctica sólo se utilizan las unidades.

Los *viales* de insulina tienen un volumen de 10 mL. Se utilizan para cargar manualmente una cantidad determinada de insulina. La cantidad necesaria para cada inyección se extrae del vial mediante una jeringa y aguja especiales. La jeringa de insulina tiene una capacidad de 1 mL, y dispone de dos escalas equivalentes: en volumen (hasta 1 mL) y en unidades (hasta 100 U). Existen viales con los diversos tipos de insulina actualmente disponibles, tanto simples como mezcladas.

Las «*plumas*» de insulina son dispositivos desechables, con un depósito interno de 3 mL, que permiten la administración automática de una cantidad predeterminada de insulina, en incrementos de 1 ó 2 unidades, que se determina mediante un mecanismo rotatorio. La inyección se realiza también de forma automática, lo que simplifica el procedimiento de la administración de insulina y reduce los errores. La aguja se cambia en cada inyección y, cuando se agota el depósito interno, la «*pluma*» se desecha. En la actualidad se dispone de «*plumas*» con todas las clases de insulina disponibles, simples y mezcladas.

Los *cartuchos* de insulina son envases de vidrio de 1.5 mL de capacidad, con un tapón perforable, que se utilizan casi exclusivamente en las bombas portátiles de insulina.

Empleo clínico de la insulina

La insulina se utiliza en la diabetes de tipo 1, en la que su administración es imprescindible, y en casos aislados de diabetes de tipo 2.

Cuando se diagnostica la diabetes de tipo 1, y si en ese momento no hay cetoacidosis, se suele comenzar el tratamiento con tres dosis diarias de insulina de acción rápida, por vía subcutánea. Habitualmente se utiliza insulina regular, que se inyecta media hora antes de las comidas. Se pueden utilizar también las nuevas insulinas ultrarrápidas (lispro o aspart), en cuyo caso se inyectan inmediatamente antes de las comidas (5-10 minutos antes). La dosis inicial total depende de las cifras de glucemia. En los días siguientes, las dosis se van modificando, si es necesario, de acuerdo con los

controles de glucemia y glucosuria, hasta conseguir el control de la diabetes. La diabetes se considera clínicamente controlada cuando desaparece la poliuria y la polidipsia, se recupera el peso, la glucemia no es superior a 150-180 mg/dL, no existe cetonuria y no hay una glucosuria importante.

Una vez que se logra el control de la diabetes, casi siempre se puede pasar a administrar 1 ó 2 dosis diarias de insulina de acción intermedia, o una dosis de insulina cristalina (de acción prolongada), que con frecuencia se complementan con dosis aisladas (a las horas de las comidas) de otra insulina de acción rápida o ultrarrápida. Como se ha indicado, ambas insulinas se pueden mezclar en la misma jeringa (con las precauciones señaladas), pero actualmente lo más habitual es emplear presentaciones comerciales en las que ya vienen mezcladas los dos tipos de insulina en todas las proporciones deseadas, y tanto en forma de viales como de «*plumas*».

En los episodios de cetoacidosis, además de corregir la deshidratación, se debe utilizar una insulina de acción rápida por vía intravenosa. Por lo general, se administra una dosis inicial intravenosa de 10-20 U de insulina regular, seguida por una perfusión intravenosa continua, con bomba de infusión, de 6-7 U/h (en los adultos). Con esto se suele conseguir un control satisfactorio de la cetoacidosis y de la hiperglucemía, sin que exista peligro de hipoglucemía por exceso de insulina. Si no se dispone de una bomba de infusión, se administra la primera dosis de 10-20 U por vía intravenosa y, a continuación, 6 U/h por la misma vía.

Una vez superado el episodio de cetoacidosis y estabilizada la diabetes, normalmente se pasa también a administrar 1 ó 2 dosis al día de insulina de acción intermedia, por vía subcutánea, complementada o no con dosis aisladas de una insulina de acción rápida o ultrarrápida.

La mayoría de los diabéticos de tipo 1, una vez controlados, necesitan dosis de insulina no superiores a 40 U/día.

En algunos casos de diabetes infantil-juvenil, es difícil mantener un control adecuado de la diabetes, incluso con dosis altas de insulina, y los pacientes suelen presentar glucosuria importante y

cetonuria. En estas diabetes inestables, casi siempre hay que recurrir a 2 ó 3 inyecciones de insulina regular al día, o utilizar las bombas portátiles de insulina. Estas bombas inyectan por vía subcutánea, habitualmente en el abdomen, un flujo continuo de insulina regular, lo que se puede complementar con inyecciones aisladas de insulina regular (o emboladas controladas manualmente desde la propia bomba) a las horas de las comidas, dependiendo de los controles de glucemia realizados por el propio enfermo. Los pacientes adultos con diabetes de tipo 1 suelen tener una forma más estable de la enfermedad, pero en ocasiones presentan también dificultades para el control de la diabetes. La insulina glargina, recientemente comercializada, parece que consigue un mejor control de la glucemia y una menor incidencia de hipoglucemias (véase más adelante), posiblemente por liberar la insulina del depósito subcutáneo de forma más homogénea a lo largo del día. Suele administrarse una vez al día, al acostarse.

En la diabetes de tipo 2 casi siempre se puede conseguir el control de la enfermedad reduciendo peso (si el paciente es obeso) y haciendo dieta. La insulina sólo es necesaria si la dieta no es capaz de controlar la diabetes, o si se produce un episodio de cetoacidosis. En este último caso, una vez controlado el episodio, generalmente se puede interrumpir la insulina.

En situaciones de estrés, como intervenciones quirúrgicas, infecciones graves o politraumatismos, las necesidades de insulina aumentan. En la diabetes de tipo 1 normalmente hay que administrar insulina regular tres veces al día, con controles analíticos, y en la de tipo 2, suele ser necesario administrar la insulina mientras dure la situación aguda.

En la diabetes que se pone de manifiesto por primera vez durante un embarazo, también suele ser necesario administrar insulina, pero habitualmente sólo durante la gestación.

Efectos secundarios de la insulina

Hipoglucemias

La hipoglucemia es la complicación más frecuente e importante del tratamiento con insulina, y puede deberse a un exceso absoluto o relativo de la misma.

El exceso absoluto de insulina se debe generalmente a un error en la dosificación, si se inyecta una cantidad superior a la programada.

El exceso relativo, mucho más frecuente, se produce cuando se administra la cantidad de insulina programada, pero se reduce la dieta, se hace más ejercicio físico del habitual, o ambas cosas a la vez. En la Figura 41-1 se indica esquemáticamente la relación entre insulina, dieta, ejercicio físico y glucemia. Es fundamental explicar claramente esta relación a todo paciente diabético insulinodependiente. Los episodios de hipoglucemia pueden producirse con cualquier tipo de insulina; como se indicó anteriormente, parece que la insulina glargina consigue unos niveles de glucemia más estables a lo largo del día, con menos episodios de hipoglucemia.

Los síntomas de hipoglucemia suelen aparecer cuando la glucemia es inferior a 50-40 mg/dL.

Existen dos grupos de síntomas de hipoglucemia:

El primer grupo de síntomas, o síntomas vegetativos, se debe fundamentalmente a la liberación de catecolaminas por parte del sistema nervioso autónomo, lo que representa un mecanismo de defensa frente a la hipoglucemia: las catecolaminas

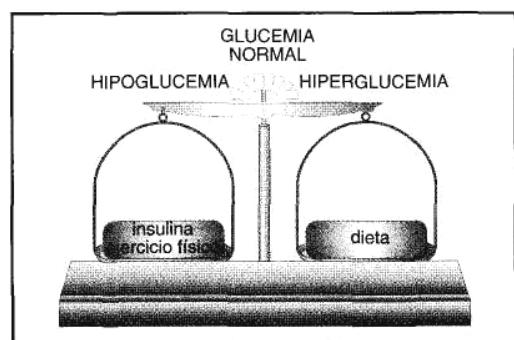


Fig. 41-1. Relación esquemática entre glucemia, insulina, ejercicio físico y dieta. El estado de euglucemia sólo se logra cuando se alcanza un equilibrio entre estos tres factores. Un aumento de la dieta, sin un aumento proporcional de la insulina o del ejercicio físico, desvía el fiel de la balanza hacia la hiperglucemia. Lo mismo ocurre si se mantiene la dieta, pero se reduce la insulina o el ejercicio físico. Los hechos contrarios devian el fiel de la balanza hacia la hipoglucemia.

(fundamentalmente, la adrenalina) aumentan la glucemia desdoblando el glucógeno hepático, y producen simultáneamente los síntomas indicados.

El segundo grupo de síntomas, que se conocen en conjunto como neuroglucopenia, se debe a una lesión directa de las neuronas por la falta de glucosa; son los síntomas más importantes, ya que pueden dejar secuelas permanentes. Ambos grupos se recogen en el Cuadro 41-2.

Los síntomas vegetativos suelen ser los primeros en manifestarse, y sirven de alerta para tratar la hipoglucemia antes de que aparezcan los síntomas de neuroglucopenia, aunque en ocasiones éstos son los primeros en presentarse.

Cuando un paciente diabético muestra un comportamiento anormal, está desorientado o dice incongruencias, hay que considerar la posibilidad de que se encuentre hipoglucémico.

El tratamiento de la hipoglucemia consiste en administrar glucosa, que es inmediatamente curativa y, a la vez, preventiva de lesiones neurológicas graves. Ante un cuadro clínico que sugiera la presencia de hipoglucemia, y si no se puede medir inmediatamente la glucemia, lo más prudente es administrar glucosa, ya que ésta no es peligrosa aunque el enfermo no esté hipoglucémico. Si se puede medir rápidamente la glucemia en un laboratorio, o mediante un colorímetro portátil, se puede esperar al resultado antes de administrar la glucosa.

Si el enfermo está consciente, lo mejor es dárle dos terrones o bolsitas de azúcar (los diabéticos, por propia experiencia, suelen llevarlos en el

bolsillo), o un zumo con 20 g de azúcar (dos cucharadas soperas).

Si el enfermo está ya inconsciente, es necesario administrarle una solución hipertónica de glucosa al 40-50 % por vía intravenosa. Suelen ser suficientes 50 mL.

La respuesta al tratamiento suele ser muy rápida, desapareciendo todos los síntomas, incluido el estado de coma, si existía.

Lipodistrofia insulínica

La lipodistrofia puede adoptar la forma de lipoatrofia o de lipohipertrofia.

La lipoatrofia consiste en una disminución de la grasa en el lugar de la inyección de la insulina, formándose una depresión en la piel. Esto ocurría con las insulinas antiguas, pero con la insulina humana es una complicación infrecuente. Parece que tiene una base inmunitaria. Cuando se produce, se puede tratar con inyecciones subcutáneas de insulina humana en la propia lesión.

La lipohipertrofia consiste en una acumulación local de grasa cuando se inyecta la insulina siempre en el mismo sitio. Tiende a resolverse espontáneamente si se deja la zona en reposo, y se evita alternando («rotando») el lugar de la inyección.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la necesidad de administrar más de 200 U/día, sin que exista cetoacidosis, para controlar la diabetes. Muchas veces, aunque no todas, se debe a la existencia de anticuerpos contra la insulina, algo que

Cuadro 41-2

SÍNTOMAS DE HIPOGLUCEMIA

SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS

- Palidez
- Sudor frío
- Tremor de manos
- Parestesias, sobre todo peribuceales
- Taquicardia
- Sensación de debilidad
- Sensación de hambre

SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA NEUROGLUCOPENIA

- Visión borrosa
- Diplopía
- Comportamiento anormal
- Disartria
- Obnubilación
- Monoparesia o hemiparesia
- Monoplejia o hemiplegia
- Convulsiones
- Coma

era mucho más frecuente con las insulinas antiaguas. Esta complicación prácticamente no se produce desde que se utiliza la insulina humana.

La obesidad incrementa por sí misma las necesidades de insulina, probablemente al reducir la sensibilidad de los receptores insulínicos. La mayoría de los pacientes diabéticos obesos (con diabetes de tipo 2) deja de necesitar insulina cuando adelgaza mediante una dieta adecuada.

Fármacos antiinsulina

Los síndromes de hiperinsulinismo, a causa de un exceso endógeno de insulina, se caracterizan por la aparición de episodios repetidos de hipoglucemia.

La causa más grave es el insulinoma, un tumor pancreático productor de insulina, que suele ser un adenoma benigno. El tratamiento ideal es el quirúrgico. En los raros casos en los que el insulinoma es un carcinoma con metástasis y no se puede extirpar todo el tumor, el hiperinsulinismo se puede tratar con estreptozotocina, una sustancia producida por un estreptococo, que bloquea la producción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans.

El diazoxido (un antiguo antihipertensor) eleva la glucemia, al parecer porque suprime la secreción de insulina. Se puede utilizar también en el tratamiento sintomático del insulinoma, por vía oral. Administrado por esta vía, no es frecuente que produzca hipotensión.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Se utilizan, por vía oral, en los casos de diabetes de tipo 2 que no pueden controlarse únicamente con la dieta. En ningún caso pueden sustituir a la insulina, y nunca están indicados en la diabetes insulinodependiente de tipo 1.

Sulfonilureas

Son derivados de las sulfamidas. Su mecanismo de acción parece consistir en estimular las células β de los islotes pancreáticos para que secreten más insulina.

Las más empleadas actualmente son la glibenclamida, la gliclazida, la glipizida y la glimepirida. Las dosis varían de unas a otras.

Como efectos secundarios pueden producir reacciones alérgicas cutáneas, intolerancia digestiva e hipoglucemia que, aunque poco frecuente, resulta especialmente grave y persistente. No deben asociarse al alcohol, ya que, en este caso, pueden producir hipoglucemia o un cuadro parecido al que causa el disulfiram cuando se ingiere alcohol (náuseas, palpitaciones, sofocos). No se deben utilizar durante el embarazo ni durante la lactancia.

Biguanidas

Estos fármacos mejoran el metabolismo de la glucosa al estimular la glucólisis anaerobia. Por esta razón, en algunas ocasiones causan acidosis láctica, lo que puede ser grave. También pueden producir hipoglucemia, intolerancia digestiva y un sabor metálico.

En la actualidad, sólo se utiliza la metformina, que apenas produce acidosis láctica.

Meglitinidas

Al igual que las sulfonilureas, son fármacos que estimulan las células β del páncreas para que produzcan más insulina. Las más utilizadas actualmente son la repaglinida y la nateglinida. Ambas se administran antes de las tres comidas principales, en dosis de 4 mg, la repaglinida, y de 60 mg, la nateglinida. No se deben utilizar durante el embarazo ni durante la lactancia. Pueden producir hipoglucemia, reacciones de hipersensibilidad y, rara vez, alteraciones hepáticas.

Tiazolidindionas

Se trata de una nueva familia de antidiabéticos orales que disminuyen la resistencia a la insulina. La primera que se utilizó fue la troglitazona, pero ha sido retirada por producir toxicidad hepática. Actualmente se utilizan la pioglitazona y la rosiglitazona. Tienen pocos efectos secundarios y parece que no producen hipoglucemia. Se administran en dosis única diaria de 15-30 mg, la pioglitazona, y de 4-8 mg, la rosiglitazona. Se pueden combinar con las biguanidas o las sulfonilureas.

Inhibidores de la glucosidasa

Las células de la mucosa intestinal contienen la enzima α -glucosidasa, que desdobra los disacári-

dos y polisacáridos de la dieta, permitiendo la absorción de los monosacáridos. Existen fármacos capaces de inhibir parcialmente esta enzima, lo que lentifica el desdoblamiento de los disacáridos y polisacáridos, y esto, a su vez, retrasa la absorción de los monosacáridos, en especial de la glucosa. Esto disminuye los picos de glucemia posprandiales, lo que mejora el control de la diabetes. Los inhibidores de la α -glucosidasa son la acarbosea y el miglitol. Ambos se consideran auxiliares de la dieta en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Se pueden combinar con las sulfonilureas o con la insulina, cuando ésta esté indicada en este tipo de diabetes. La dosis habitual de acarbosea es de 100 mg con el desayuno, la comida y la cena. Puede producir meteorismo, dolor abdominal y diarrea.

OTRAS HORMONAS PANCREÁTICAS

Glucagón

El glucagón se sintetiza en las células α de los islotes pancreáticos. Es hiperglucemiantre, es decir,

se opone a la acción de la insulina, aunque su efecto sobre la glucemia es cuantitativamente mucho más débil que el de ésta.

El glucagón se obtiene por técnicas recombinantes y se utiliza únicamente en casos de hipoglucemia grave que no responden al tratamiento con glucosa, en una dosis de 1 mg por vía intramuscular.

Somatostatina

Al inhibir la secreción de glucagón y de hormona del crecimiento, que interviene desfavorablemente en la diabetes, podría ser útil en algunos casos de diabetes inestables. Sin embargo, su empleo en la diabetes no es práctico, ya que la somatostatina sólo se puede administrar por vía intravenosa y su semivida es muy corta (2-3 minutos), lo que exigiría una perfusión intravenosa continua. La octreótida (véase el Cap. 38) es un análogo de la somatostatina que tiene una semivida más prolongada y que se utiliza en determinados casos de diabetes juvenil inestable.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Conviene recordar que Las insulinas de acción rápida (regular, Lispro y aspart) son transparentes. La insulina regular y, en ocasiones, La lispro son las únicas que se pueden administrar por vía intravenosa.

Las insulinas de acción retardada (intermedia o prolongada) son, en principio, más o menos turbias y no se pueden administrar nunca por vía intravenosa, sólo por vía subcutánea. Sin embargo, dos de las nuevas insulinas, La detemir (todavía no comercializada en España) y la glarginina, son de acción retardada, aunque son transparentes y, como todas las insulinas de acción retardada, no se pueden administrar por vía intravenosa.

2.

Los viales de las insulinas «turbias» (todas de acción retardada) deben agitarse suavemente antes de extraer La dosis.

3.

En la actualidad, ya no es imprescindible mantener en una nevera el vial o las plumas de insulina que se estén utilizando, salvo que el calor sea excesivo. Los viales y plumas que no estén en uso sí deben mantenerse en la nevera a una temperatura de entre 4 y 8 °C, evitando siempre la congelación. Si el paciente diabético tiene que despla-

zarse en un ambiente caluroso, debe llevar el envase de la insulina (vial o pluma) en un termo para que no se caliente en exceso.

4.

Todo paciente diabético debe recibir explicaciones claras y precisas sobre los diversos aspectos de su enfermedad, especialmente sobre la relación entre cantidad de insulina, dieta y ejercicio físico, así como sobre los síntomas de la hipoglucemia y el modo de tratarla. También es importante el asesoramiento dietético, la técnica de autoadministración de insulina, la higiene de la piel y otros aspectos generales de salud.

Actualmente existen pequeños glucosímetros que miden con bastante precisión el nivel de glucemia con una gota de sangre, y que pueden ser manejados por el propio enfermo en su domicilio. La glucosuria y la cetonuria se pueden determinar con facilidad mediante tiras reactivas que cambian de color. También es muy importante que el paciente diabético adopte todas las precauciones posibles para asegurarse en todo momento el suministro de la dosis de insulina que necesite, especialmente en los viajes.

5.

Es el propio paciente diabético el que debe pincharse, sin depender de otra persona.

6.

Las plumas de insulina permiten dosificarla con exactitud, de una en una o de dos en dos unidades, y facilitan mucho la autoadministración, especialmente a las personas mayores, con dificultades de visión o de movimiento. Algunas plumas son recargables (cuando se agota el cartucho, se sustituye por otro nuevo), pero la tendencia actual es a utilizar plumas desechables. La aguja (que debe ser «de insulina») se cambia en cada inyección.

7.

Hay que cambiar («rotar») el lugar de la inyección, según un plan establecido. La inyección continua en el mismo punto puede crear una zona de acumulación de grasa o fibrosis, que causa irregularidades en la absorción y, por tanto, en la acción de La insulina.

8.

Se debe enseñar muy bien su funcionamiento a Los pacientes diabéticos que utilizan bombas portátiles de infusión continua (sólo las necesita un pequeño número de ellos). Además, tienen que ser controlados periódicamente en un centro especializado.

9.

Algunos pacientes diabéticos necesitan administrarse mezclas de insulinas, generalmente de una insulina rápida y otra de acción intermedia. Si

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

se mezclan estas dos insulinas en la misma jeringa, se carga antes la de acción rápida, para evitar contaminar el vial de insulina rápida con otros tipos de insulina. Una vez hecha la mezcla, hay que inyectarla inmediatamente, pues de otro modo la insulina rápida pierde este carácter. Actualmente existen plumas que contienen una mezcla estable de insulina de acción rápida (regular o lispro) con otra insulina de acción retardada, habitualmente NPH o lispro protamina, en todas las proporciones posibles, lo que facilita mucho el procedimiento.

10. La insulina suele administrarse antes de las comidas: 30 minutos antes, si se trata de una insulina regular; 5 minutos, si se trata de insulina lispro, y 45-60 minutos, si se trata de una de acción retardada. Si, por alguna razón, el paciente diabético no puede comer (p. ej., porque tiene que hacerse alguna prueba), tampoco debe administrarse la insulina hasta que pueda tomar alimento. Al contrario, si por alguna razón no puede administrarse la insulina, debe comer menos y beber líquidos hasta que pueda recibir atención médica.

11. Conviene que el paciente lleve en su cartera un documento llamativo donde conste su condición de diabético, la dosis de insulina que se administra y otras informaciones, además de su nombre y dirección y, a ser posible, también los datos del médico que le trata.

12. Conviene advertir a los pacientes diabéticos de tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales que éstos no son un seguro para no cumplir la dieta, la cual suele ser la parte más importante de su tratamiento.

CAPÍTULO 42

Corticoides

INTRODUCCIÓN

Los esteroides son compuestos lipídicos que tienen en común una estructura química básica, denominada ciclopentanofenantreno, que consta de cuatro anillos y 17 átomos de carbono.

Las hormonas de la corteza suprarrenal, así como las del ovario y las del testículo, tienen estructura esteroidea; todas ellas se sintetizan a partir del colesterol, que es uno de los esteroides más sencillos.

Las hormonas esteroideas que se sintetizan en la corteza suprarrenal se conocen como corticosteroides o corticoides. Existen tres tipos distintos de corticoides:

- Glucocorticoides (con 21 átomos de carbono), que intervienen en el metabolismo intermedio.
- Mineralocorticoides (con 21 átomos de carbono), que intervienen en el metabolismo del agua, del sodio y de otros electrólitos.
- Corticoides androgénicos (con 19 átomos de carbono), que tienen efecto virilizante.

La corteza suprarrenal sintetiza más de 50 corticoides. Los más importantes de cada uno de los tres grupos se indican en el Cuadro 42-1.

Los glucocorticoides, el más importante de los cuales es el cortisol, se sintetizan bajo el estímu-

lo de la ACTH secretada por la hipófisis. Sus efectos fisiológicos son complejos. Intervienen en diversas funciones metabólicas relacionadas con los hidratos de carbono, las proteínas, las grasas y los minerales, y regulan la función de diversos sistemas, fundamentalmente el cardiovascular, el renal, el inmunitario y el nervioso.

El efecto principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es favorecer la neoglucogénesis, es decir, la síntesis de glucosa a partir de los aminoácidos y el glicerol cuando aumentan las necesidades energéticas. También disminuyen la actividad de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, lo que tiende a producir hiperglucemia. Además, favorecen el desdoblamiento de las grasas en ácidos grasos y glicerol, que se utiliza en la neoglucogénesis. Sobre las proteínas ejercen efectos complejos: por una parte, controlan su síntesis y, por otra, provocan su fragmentación en aminoácidos, que son utilizados en el proceso de la neoglucogénesis.

Los glucocorticoides mejoran la capacidad para resistir estímulos agresivos y cambios ambientales; en las situaciones de estrés, aumenta la síntesis de glucocorticoides (síndrome general de adaptación).

La concentración plasmática de glucocorticoides regula, por el mecanismo de retroalimenta-

Cuadro 42-1**PRINCIPALES CORTICOIDES NATURALES****GLUCOCORTICOIDEOS
(C-21)**

Cortisona
Hidrocortisona (cortisol)
Corticosterona o cortona

**MINERALOCORTICOIDEOS
(C-21)**

Aldosterona
Desoxicortona

**CORTICOIDEOS ANDROGÉNICOS
(C-19)**

Androsterona
Androstenodiona

ción, la secreción hipofisaria de ACTH. La administración exógena de glucocorticoideos en dosis altas durante un tiempo prolongado tiene el mismo efecto. Como consecuencia, la corteza suprarrenal no sólo deja de sintetizar sus propias hormonas, sino que puede llegar a atrofiarse.

La síntesis de los mineralocorticoideos, el más importante de los cuales es la aldosterona, es independiente del estímulo de la ACTH hipofisaria, ya que depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su efecto metabólico consiste en regular el metabolismo hidroelectrolítico. Aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo renal, lo que influye de forma importante en el mantenimiento de la volemia y la presión arterial. Este efecto, aunque menos desarrollado, lo tienen también los glucocorticoideos naturales y algunos sintéticos; en concentraciones fisiológicas es poco apreciable, pero puede ser importante cuando se administran en dosis altas (farmacológicas).

Todos los corticoides se inactivan en el hígado, produciéndose metabolitos inactivos que se eliminan por la orina.

CORTICOIDEOS NATURALES Y SINTÉTICOS

En terapéutica se pueden utilizar las hormonas suprarrenales naturales, como la hidrocortisona (cortisol) o la desoxicortona (DOCA). Sin embargo, en la actualidad se utilizan más algunos derivados sintéticos de las hormonas naturales, que tienen la ventaja de metabolizarse más lentamente en el hígado, por lo que poseen una semivida más prolongada, y esto permite, en la mayor parte de los casos, administrarlos una sola vez al día. Además, algunos de estos corticoides sintéticos tienen un

efecto glucocorticoideo o mineralocorticoideo casi exclusivo, lo que en algunas ocasiones supone un ventaja.

Los corticoides sintéticos son más potentes que los naturales, y entre ellos también hay diferencias; las dosis de cada uno de ellos que producen los mismos efectos (llamadas dosis equivalentes) son progresivamente menores a medida que aumenta la potencia. En el Cuadro 42-2 se indican las diferentes actividades de los corticoides naturales y sintéticos utilizados habitualmente cuando se administran por vía general (oral o parenteral), así como las dosis equivalentes y las semivididas.

Otros corticoides sintéticos se emplean por vía tópica, como por ejemplo la budesonida, la beclometasona y la fluticasona, que se utilizan por vía inhalatoria en el tratamiento del asma bronquial (Capítulo 28). En dermatología, se utilizan también otros corticoides sintéticos, por vía tópica (Capítulo 62).

TERAPÉUTICA CON CORTICOIDEOS

Los glucocorticoideos se utilizan en dos grupos de enfermedades: endocrinas y no endocrinas. En el primer caso, se emplean en las hipofunciones suprarrenales, como tratamiento sustitutivo, en dosis fisiológicas y, por tanto, con pocos o ningún efecto secundario. En el segundo caso, se utilizan en otros tipos de enfermedades, en dosis altas (farmacológicas) y habitualmente con abundantes efectos secundarios.

Los mineralocorticoideos sólo se utilizan como terapéutica sustitutiva.

Los corticoides androgénicos no se utilizan en terapéutica.

Tratamiento con corticoides de las enfermedades endocrinas (terapéutica sustitutiva)

La insuficiencia suprarrenal crónica puede ser primaria, por una afección de la corteza suprarrenal, o secundaria a una secreción insuficiente de ACTH por la hipófisis, debida a su vez a enfermedad, traumatismos o cirugía hipofisaria o hipotalámica. En ambos casos, el tratamiento se realizará con glucocorticoides y mineralocorticoides en dosis sustitutivas.

La forma clínica más frecuente de insuficiencia suprarrenal crónica primaria es la enfermedad de Addison, debida a tuberculosis o atrofia de la corteza suprarrenal, generalmente de base inmunitaria. Se caracteriza por hipotensión, astenia, pérdida de peso, e hiperpigmentación de la piel y las mucosas. Desde el punto de vista analítico, son típicas la hiponatremia, la hipopotasemia y la hipoglucemias. El cortisol plasmático está disminuido o ausente, y la aldosterona suele estar también disminuida.

El tratamiento consiste en la administración

sustitutiva de un glucocorticoide y un mineralocorticoide en las cantidades aproximadas que sintetiza la glándula suprarrenal normal. Como glucocorticoide, suele emplearse el cortisol por vía oral, en la dosis mínima con la que desaparezcan los síntomas y el enfermo se encuentre bien (entre 15 y 30 mg/día). Por lo general, se administran 2/3 de la dosis diaria por la mañana, y 1/3 por la noche. En situaciones de estrés es necesario aumentar la dosis. Como mineralocorticoide, se puede administrar un preparado de liberación prolongada de acetato de desoxicortona (DOCA) por vía intramuscular, cuyo efecto dura de 20 a 30 días, o fludrocortisona, que tiene una actividad mineralocorticoidea parecida a la de la aldosterona (que no está comercializada) y que se administra por vía oral en una dosis de 0.1 mg/día.

Otras formas más infrecuentes de insuficiencia suprarrenal crónica primaria son el hipoadosteronismo primario, que se trata con fludrocortisona, y el síndrome de hiperplasia suprarrenal con-

Cuadro 42-2

ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDEA COMPARATIVA (AGC),
DOSIS EQUIVALENTE (DE), DOSIS SUPRESORA (DS),
ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDEA (AMC)
Y SEMIVIDA (SV) DE LOS CORTICOIDES NATURALES
Y SINTÉTICOS

	AGC*	DE (mg/día)	DS** (mg/día)	AMC	SV (horas)
Glucocorticoides					
Hidrocortisona (cortisol)	1	20	30	Media	8-12
Prednisona	4	5	10	Baja	18-36
Prednisolona	4	5	10	Baja	18-36
Metilprednisolona	5	4	10	Nula	18-36
Triamcinolona	5	4	10	Nula	18-36
Parametasona	10	2	5	Nula	36-54
Betametasona	25	0.8	1.5	Nula	36-54
Dexametasona	30	0.7	1.5	Nula	36-54
Mineralocorticoides					
Fludrocortisona	0	—	10	Alta	18-36
Desoxicortona	0	—	—	Alta	—

* Tomando como unidad la actividad del cortisol.

** Dosis aproximadas para varones adultos; para mujeres son ligeramente inferiores.

génita por déficit de la enzima 21 -hidroxilasa, que se trata con glucocorticoides.

La insuficiencia suprarrenal aguda, o crisis addisoniana, puede producirse en el curso de una enfermedad de Addison o acompañando a una sepsis grave (p. ej., por meningococos). El tratamiento consiste en la administración de dosis altas de cortisol intravenoso (200-400 mg/día), además de solución salina y otras medidas específicas.

Tratamiento con corticoides de enfermedades no endocrinas (tratamiento farmacológico)

En muchas enfermedades no endocrinas se utilizan los glucocorticoides en dosis altas (farmacológicas). Con estas dosis aparece una serie de efectos, algunos de los cuales son útiles en terapéutica, aunque otros son claramente perjudiciales. A veces, estos últimos pueden evitarse o reducirse con una administración cuidadosa, pero no siempre es así, por lo que, en esta forma de tratamiento, hay que sopesar muy bien los posibles beneficios y los daños que puedan presentarse.

Efectos potencialmente útiles de los glucocorticoides en dosis farmacológicas

Efecto antiinflamatorio

Los glucocorticoides poseen una potente acción antiinflamatoria. Por esta razón, son útiles cuando la inflamación no cumple ningún fin defensivo y es perjudicial para los tejidos sobre los que asienta, como en las enfermedades reumáticas. También actúan sobre la inflamación del asma bronquial.

Depresión de los mecanismos inmunitarios

En dosis farmacológicas medias, los glucocorticoides impiden la fijación de los complejos antígeno-anticuerpo a las membranas celulares, con lo que se evita tanto la liberación de los mediadores (que desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de las reacciones alérgicas) como la agresión a las células de estos complejos en las enfermedades autoinmunitarias.

En dosis más altas, reducen también la síntesis de anticuerpos circulantes y la capacidad de unión del antígeno con el anticuerpo.

Inhibición del tejido linfoide

Se manifiesta por una reducción del número total de linfocitos, tanto circulantes como ganglionares, lo que puede resultar útil en una serie de situaciones que se indican más adelante. El número de eosinófilos también disminuye, y el de los polimorfonucleares aumenta.

Indicaciones de los glucocorticoides en dosis farmacológicas

De acuerdo con los efectos útiles señalados, las indicaciones más habituales de los glucocorticoides en dosis farmacológicas son las siguientes:

Enfermedades inflamatorias

Los glucocorticoides son útiles en las enfermedades reumáticas que cursan con inflamación, como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y otras artritis agudas graves. En general, se utilizan cuando han fracasado otros antiinflamatorios (véase el Cap. 57); es decir, son fármacos de segunda elección y se administran en la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible.

Se utilizan ampliamente en el tratamiento del asma bronquial, que se considera una enfermedad inflamatoria (véase el Cap. 28). Se emplean la budesonida, la beclometasona y la fluticasona por vía inhalatoria, por la que no producen prácticamente efectos secundarios. En algunos casos de asma grave es necesario administrar glucocorticoides por vía general. En el estado asmático, su administración es obligada y urgente, por vía intravenosa.

Los glucocorticoides también son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, oculares y cutáneas. Entre las primeras destacan la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, en las que los glucocorticoides pueden administrarse por vía general (oral o parenteral) o local (en forma de enemas de retención de budesonida). En algunas enfermedades oculares con componente inflamatorio, como la conjuntivitis alérgica, la escleritis y la uveítis, se utilizan glucocorticoides, generalmente de forma tópica. Los glucocorticoides también son útiles en diversas enfermedades de la piel, como el eczema, el eritema multiforme, la psoriasis, el pén-

figo y otras dermopatías graves. Se utilizan en aplicación tópica o por vía general.

Enfermedades alérgicas

En las enfermedades alérgicas graves, como la anafilaxia, la enfermedad del suero y otras, los glucocorticoides suelen ser eficaces, ya que deprimen los procesos inmunitarios implicados.

Enfermedades autoinmunitarias

Las principales enfermedades autoinmunitarias son el lupus eritematoso diseminado, la dermatomiositis, la esclerodermia, la mayor parte de las vasculitis, y algunas anemias hemolíticas y trombocitopenias. En todas ellas, el defecto fundamental es la síntesis anómala, por parte del sistema inmunitario, de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas propias. Los complejos antígeno-anticuerpo resultantes son lesivos para determinadas células, sobre todo las endoteliales. Los glucocorticoides, al reducir la síntesis de autoanticuerpos y la unión del anticuerpo a las proteínas propias, suelen producir una considerable mejoría y prolongan la supervivencia.

Algunas nefropatías tienen una base autoinmunitaria. Los glucocorticoides pueden detener la enfermedad y mejorar el pronóstico.

Trasplantes de órganos

En los trasplantes de órganos, lo ideal sería que el donante y el receptor fuesen antigenéticamente idénticos, pero esto sólo es posible en el caso de los hermanos gemelos univitelinos (trasplantes sanguíneos). En los demás casos, que son la mayoría, el donante y el receptor son sólo antigenéticamente parecidos (trasplantes alogénicos), y en estas circunstancias el sistema inmunitario fabrica anticuerpos contra las proteínas de un órgano que, al menos parcialmente, reconoce como extraño. En estas situaciones, conviene frenar esta actividad inmunitaria normal para evitar el rechazo, algo que puede conseguirse con la administración de glucocorticoides y otros inmunosupresores, que se comentan en el Capítulo 59.

En algunos trasplantes, como el de médula ósea, es el propio órgano transplantado el que sintetiza anticuerpos dirigidos contra el organismo del receptor, originando la denominada enfermedad de

injerto contra huésped (EICH). En estos casos, también se puede frenar la actividad inmunitaria del órgano transplantado con glucocorticoides y otros inmunosupresores.

Leucemias, linfomas y otras hemopatías malignas

Los glucocorticoides se emplean en el tratamiento de estas entidades por su efecto linfolítico.

Otras indicaciones

Los glucocorticoides se emplean, además, en una serie de enfermedades, algunas de causa desconocida, en las que la experiencia ha demostrado que son útiles. Algunos ejemplos son: ciertas neumonitis intersticiales, la sarcoidosis, la esclerosis múltiple y algunos tipos de edema cerebral.

Dosis farmacológicas de glucocorticoides

Las dosis de glucocorticoides necesarias para controlar cada una de las situaciones descritas son variables. Si es posible, conviene no superar la llamada dosis supresora (véase más adelante), y en cualquier caso, hay que esforzarse en emplear la dosis más baja que sea capaz de controlar razonablemente la enfermedad. Sin embargo, en ocasiones es preciso administrar dosis muy altas.

En general, se comienza el tratamiento con una dosis alta, y cuando se controlan los síntomas y signos de la enfermedad, ésta se disminuye lentamente, hasta alcanzar la dosis mínima que mantenga un control razonable sobre la enfermedad.

Cuando se utilizan los glucocorticoides sintéticos, de semivida larga, suele administrarse una dosis al día, aunque a veces puede ser necesario administrarlos cada 8 ó 12 horas.

Efectos secundarios de los glucocorticoides en dosis farmacológicas (Fig. 42-1)

Atrofia de la corteza suprarrenal

Uno de los principales efectos secundarios de los glucocorticoides en dosis farmacológicas es la inhibición de la síntesis de ACTH por la hipófisis, por un mecanismo de retroalimentación, lo que provoca, en primer lugar, la inhibición de la síntesis de las hormonas de la corteza suprarrenal y, posteriormente, la atrofia de la propia corteza

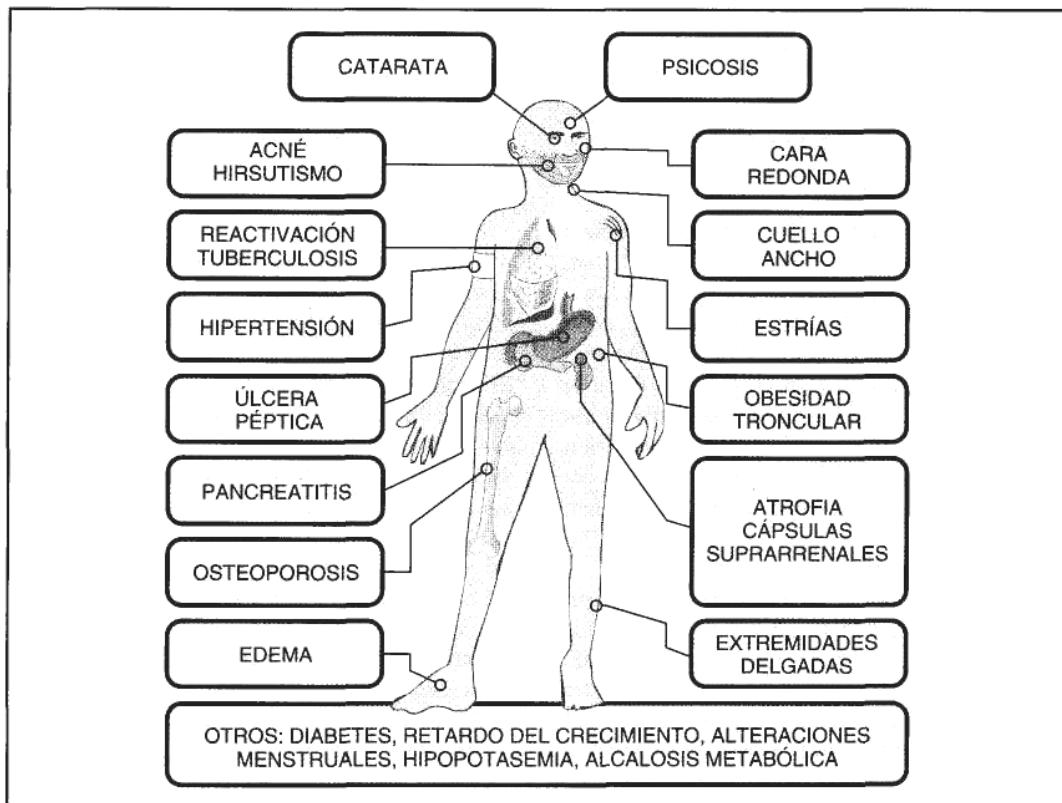


Fig. 42-1. Efectos secundarios de los glucocorticoides administradas en dosis farmacológicas durante el tiempo prolongado.

suprarrenal. Este efecto se denomina supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, cuyas consecuencias se exponen más adelante.

La dosis supresora de cada glucocorticoide (tanto de los naturales como de los sintéticos) es la dosis diaria capaz de inhibir la secreción hipofisaria de ACTH y, por tanto, de provocar la pérdida de función y posterior atrofia de la corteza suprarrenal cuando se administra durante un período prolongado, en general durante más de 2-3 meses. Esta dosis está relacionada con la potencia intrínseca de cada preparado (Cuadro 42-2): cuanto mayor sea la potencia intrínseca, menor será la dosis supresora.

La fludrocortisona (mineralocorticoide) tiene una pequeña actividad glucocorticoidea, por lo que, teóricamente, puede producir también la su-

presión de ACTH. Sin embargo, en la práctica esto no ocurre, ya que la dosis habitual (0.1 mg/día) es muy inferior a la supresora (10 mg/día). La desoxicortona no tiene capacidad supresora, ya que su efecto es exclusivamente mineralocorticoide.

Síndrome de Cushing iatrogénico

La administración de dosis supresoras de glucocorticoides durante más de 1-2 meses produce una redistribución de la grasa corporal, que tiende a acumularse en la cara, el cuello y el tronco, y se pierde de las extremidades. Esto se debe al efecto combinado de los glucocorticoides, que producen lipólisis, y de la insulina, cuya secreción se estimula por la hiperglucemia y favorece la síntesis de grasa.

El exceso de glucocorticoides produce también

acné, hirsutismo y la aparición de estrías cutáneas de color violáceo, muy típicas en la zona del deltoides, los flancos y los muslos. Estas estrías se deben al efecto proteolítico de los corticoides sobre la epidermis. Debido a este efecto, se produce también un retraso en la cicatrización de las heridas.

La combinación de obesidad troncal, extremidades delgadas, cuello ancho («de búfalo»), cara redonda («de luna llena»), estrías, acne e hirsutismo es típica de la enfermedad de Cushing, en la que un adenoma o carcinoma suprarrenal secreta grandes cantidades de glucocorticoides. Por esta razón, a la aparición de esta misma combinación de signos como consecuencia de la administración terapéutica de glucocorticoides se le aplica la denominación de síndrome de Cushing iatrogénico.

Alteraciones metabólicas

Los glucocorticoides, en dosis farmacológicas, producen hiperglucemia. En un 25-30 % de los casos aparece una diabetes leve o moderada, llamada diabetes esteroidea. Los glucocorticoides pueden agravar una diabetes preexistente, o ponérla de manifiesto cuando ésta se encontraba latente. También pueden producir hiperlipidemia.

Alteraciones musculares

Los glucocorticoides producen una alteración de los músculos estriados, que se manifiesta por pérdida de fuerza, astenia y atrofia muscular, si el tratamiento es muy prolongado.

Alteraciones óseas: osteoporosis

Los glucocorticoides, en dosis farmacológicas durante un tiempo prolongado, producen con frecuencia osteoporosis, que se debe, en parte, al efecto proteolítico, y en parte, a que los glucocorticoides bloquean la acción de la vitamina D sobre la mucosa intestinal y, por tanto, se absorbe menos calcio de los alimentos. La osteoporosis afecta a todos los huesos, y pueden producirse fracturas espontáneas. Los cuerpos vertebrales sufren una deformación característica, consistente en un abombamiento de los platillos superior e inferior hacia el centro de la vértebra («vértebras de pez»). Pueden producirse aplastamientos vertebrales, con síntomas de compresión medular.

La osteoporosis es una de las complicaciones más importantes del tratamiento con glucocorticoides, ya que es irreversible; no se recupera aunque se interrumpa el tratamiento. Su aparición se puede retrasar, en parte, añadiendo a la pauta farmacológica un bifosfonato (etidronato o alendronato) y calcio (véase el Cap. 40).

Alteraciones del aparato digestivo

Los glucocorticoides, en dosis farmacológicas, alteran la mucosa gástrica, lo que puede causar gastritis o úlcera péptica, que pueden ser sangrantes. Si el enfermo tiene ya una úlcera, la administración de un glucocorticoide puede agravarla o hacer que sangre. También pueden producirse perforaciones intestinales asintomáticas y pancreatitis aguda.

Diseminación y reactivación de las infecciones

La inhibición del sistema inmunitario producida por los glucocorticoides puede favorecer la diseminación de las infecciones, especialmente las víricas. También pueden reactivarse infecciones por gérmenes que estaban acantonados, de forma característica la tuberculosis, incluso después de muchos años. Por este motivo, al tratamiento con glucocorticoides se suele asociar isoniazida si el enfermo tiene antecedentes personales de tuberculosis. En otras ocasiones, se enmascara el cuadro clínico característico de una determinada infección.

Alteraciones hormonales

En los niños, los glucocorticoides producen un retraso del crecimiento, incluso aunque se administre simultáneamente hormona del crecimiento. El crecimiento se reanuda al interrumpir el tratamiento, pero no se recupera lo perdido durante éste, por lo que la talla final es inferior a la normal. En las mujeres, es frecuente la aparición de alteraciones menstruales, normalmente amenorrea.

También es frecuente la eritrocitosis (poliglobulía), porque se estimula la síntesis de eritropoyetina por el riñón.

Alteraciones oculares

En ocasiones, sobre todo en los niños y los jóvenes, puede producirse una catarata subcapsular pos-

tenor, que es irreversible. También puede producirse hipertensión intraocular, sobre todo cuando el glucocorticoide se aplica de forma tópica en el ojo.

Alteraciones mentales

Los glucocorticoides suelen producir una euforia moderada, con sensación de bienestar. En algunos casos, pueden aparecer insomnio y depresión, y no es infrecuente la aparición de una psicosis aguda, especialmente en los enfermos mayores sometidos a una situación de estrés físico o mental. También pueden alterar el proceso de la memoria.

Efectos mineralocorticoideos

En el Cuadro 42-2, se puede observar que el cortisol, en dosis fisiológicas, no ejerce apenas efecto mineralocorticoideo. Sin embargo, este efecto es apreciable cuando se administra en dosis altas (farmacológicas), y lo mismo ocurre con los corticoides sintéticos prednisona y prednisolona. Por lo tanto, estos tres corticoides, además de producir los efectos secundarios anteriores, pueden también causar efectos mineralocorticoideos cuando se administran en dosis farmacológicas. El efecto más importante es la retención de sodio y agua por el riñón, que se manifiesta por un aumento del peso corporal, edema, hipertensión arterial y agravamiento de una insuficiencia cardíaca, si ya existía. También pueden producirse hipopotasemia y alcalosis metabólica.

El resto de los glucocorticoides sintéticos carece de estos efectos, incluso en dosis farmacológicas, lo que representa una ventaja cuando hay que utilizarlos en tales dosis.

Todos estos efectos secundarios no dependen del glucocorticoide empleado, sino de la dosis y de la duración del tratamiento. Todos pueden aparecer si se administra una dosis superior a la supresora de cada uno de ellos, y durante un periodo superior a 2-3 meses.

Si alguna de las situaciones patológicas descritas ya existe al comenzar el tratamiento, habrá que sopesar con cuidado la indicación del glucocorticoide, aunque en realidad no existe ninguna contraindicación absoluta.

La mayor parte de los efectos secundarios desa-

parecen al cabo de un tiempo (meses o años) de interrumpir el tratamiento. Sin embargo, la osteoporosis, el retraso del crecimiento y la catarata son irreversibles. Las alteraciones mentales son reversibles en la mayor parte de los casos, pero no en todos.

Supresión de glucocorticoides

Como ya se ha indicado, la administración prolongada de glucocorticoides en dosis supresoras inhibe la secreción de ACTH por la hipófisis. En consecuencia, la corteza suprarrenal primero deja de sintetizar sus propias hormonas y luego se atrofia, en un plazo de 2 a 3 meses. Si después de este tiempo se interrumpe bruscamente el tratamiento, el enfermo sufre una supresión aguda de glucocorticoides, ya que en ese momento la corteza supranenal está atrofiada y no puede secretar sus hormonas. La secreción hipofisaria de ACTH se reanuda al poco tiempo, pero la corteza suprarrenal atrofiada es incapaz de responder a su estímulo. Esta situación recibe el nombre de insuficiencia suprarrenal iatrogénica y puede ser mortal si no se reconoce y trata adecuadamente.

Los primeros síntomas de la supresión de glucocorticoides aparecen a las 24-48 horas de interrumpir su administración, y consisten en malestar general, cefalea y anorexia. Poco después aparecen fiebre, mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos e hipotensión ortostática. Con frecuencia se exacerbán los síntomas de la enfermedad por la que se estaba administrando el glucocorticoide. Si el cuadro continúa, puede desembocar en shock y la muerte.

El tratamiento consiste en administrar de nuevo el glucocorticoide lo antes posible, al menos en las mismas dosis que el enfermo estaba recibiendo previamente. Al mismo tiempo, hay que reponer líquidos y electrolíticos.

Es importante indicar a los enfermos que están recibiendo dosis supresoras de glucocorticoides durante un tiempo prolongado que no deben interrumpir el tratamiento de forma brusca bajo ningún concepto.

Cuando se considera que ya no es necesario continuar con el glucocorticoide, es preciso disminuir lentamente la dosis, a lo largo de días o se-

manas, dependiendo del tiempo que el enfermo lleve con el tratamiento.

Cuando se baja de la dosis supresora, la hipófisis comienza a producir de nuevo ACTH, pero transcurre un tiempo hasta que la corteza suprarrenal se activa de nuevo y comienza a sintetizar sus propias hormonas, que puede ser de semanas o meses y, en algún caso, de hasta un año. Durante ese tiempo es preciso mantener una dosis sustitutiva del glucocorticoide, como si se tratara de una enfermedad de Addison, para evitar la supresión. También durante esta fase se puede recurrir a la administración de ACTH exógena, o de un derivado sintético llamado tetracosáctida, para estimular al máximo la corteza suprarrenal atrofiada. Aun así, se necesita tiempo para que ésta se recupere y comience a secretar glucocorticoídes.

En los tratamientos prolongados con glucocorticoides se puede retrasar, aunque no evitar, la atrofia suprarrenal, recurriendo a la denominada técnica de días alternos, que consiste en administrar una dosis doble de la diaria cada 48 horas, utilizando los glucocorticoides de semivida más lar-

ga (18-36 horas). Sin embargo, algunos enfermos presentan síntomas de su enfermedad antes de la dosis siguiente y no toleran este régimen.

Si el tratamiento con un glucocorticoide, aunque sea en dosis altas, dura pocos días, se puede suprimir bruscamente, si es preciso, ya que no se habrá dado tiempo a que la corteza suprarrenal se atrofie. Si el tratamiento es prolongado, pero la dosis es inferior a la supresora, también se puede interrumpir bruscamente si es preciso, ya que la corteza suprarrenal no estará atrofiada y aumentará rápidamente la síntesis de hormonas. Es decir, lo que no se debe hacer es interrumpir bruscamente un tratamiento prolongado con dosis mayores de la supresora del glucocorticoide que se esté utilizando.

ANTAGONISTAS DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Algunos fármacos, como la aminoglutetimida y el ketoconazol, bloquean parcialmente la síntesis de glucocorticoides y se pueden utilizar en algunos síndromes de hiperfunción corticosuprarrenal.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los corticoides son fármacos muy útiles, pero con muchos e importantes efectos secundarios. Cuando se plantea su administración en dosis altas y durante períodos prolongados, siempre hay que preguntarse si los beneficios que se esperan compensan los efectos secundarios que, casi con toda seguridad, se van a presentar.

2.

El hecho de que los corticoides produzcan o no efectos secundarios importantes depende de dos factores:

- La dosis de cada compuesto que se utilice: siempre hay que saber si es superior o inferior a la dosis supresora de dicho compuesto.

- El tiempo de tratamiento: cuando éste es superior a un mes y la dosis es superior a la supresora, siempre hay que esperar que se produzcan efectos secundarios.

3.

Los glucocorticoides se utilizan con mucha más frecuencia en las enfermedades no endocrinas. En estos casos, el enfermo no sufre inicialmen-

te ninguna enfermedad endocrina, pero, de forma aparentemente paradójica, el tratamiento puede producirle un trastorno endocrino secundario (hipofunción y atrofia de la corteza suprarrenal) como efecto adverso.

4.

En las enfermedades inflamatorias (principalmente reumáticas), los glucocorticoides sólo están indicados cuando otros antiinflamatorios menos agresivos hayan fracasado; es decir, son fármacos de segunda o tercera elección.

5.

Por el contrario, en el asma bronquial, los glucocorticoides tienden a utilizarse actualmente como fármacos de primera elección, siempre que se administren por vía inhalatoria.

6.

Los nuevos glucocorticoides sintéticos carecen de efectos mineralocorticoideos y tienen un efecto más prolongado, por lo que actualmente son los más utilizados.

7.

Una de las complicaciones más graves del tratamiento prolongado con glucocorti-

coides en dosis altas es el síndrome de supresión de glucocorticoides. Conviene explicar muy bien a los enfermos y a sus familiares que nunca, en ninguna circunstancia, se debe suspender bruscamente el tratamiento con glucocorticoides, especialmente si el enfermo lleva más de 1 ó 2 meses de tratamiento con dosis altas (superiores a la supresora del compuesto que esté recibiendo). Si el enfermo o sus familiares encuentran alguna dificultad para seguir el tratamiento (aparición de otras enfermedades, vómitos, falta del fármaco), deben acudir lo antes posible a su médico, ya que las consecuencias de la suspensión brusca del tratamiento pueden ser catastróficas.

8.

El Diplomado en Enfermería debe conocer perfectamente todos los efectos secundarios que pueden producir los corticoides, para vigilar su posible aparición durante el tratamiento, ya que muchos de ellos se pueden evitar o paliar con medidas auxiliares.

CAPÍTULO 43

Andrógenos

INTRODUCCIÓN

Los andrógenos son las hormonas masculinas, con poder virilizante. El más importante es la testosterona, que se sintetiza en las células de Leydig del testículo, bajo el estímulo de la LH secretada en la hipófisis. Mediante la enzima 5a-reductasa, la mayor parte de la testosterona se transforma en los tejidos en dihidrotestosterona, que es la forma más activa de la hormona. Ambas ejercen sus efectos fisiológicos estimulando receptores androgénicos específicos de los tejidos.

El principal efecto fisiológico de la testosterona y la dihidrotestosterona es desarrollar, y posteriormente mantener, los caracteres sexuales secundarios masculinos. También colaboran con la FSH en la maduración de los espermatozoides y tienen un efecto anabólico, es decir, promueven la síntesis de proteínas y estimulan el crecimiento durante la pubertad. Una de las proteínas cuya síntesis aumenta mediante la acción de estas hormonas es la eritropoyetina, lo que explica el mayor número de hematíes que existe en el varón.

PREPARADOS FARMACOLÓGICOS DE ANDRÓGENOS

En terapéutica se utilizan los esteres y los derivados sintéticos de la testosterona. Ambos se transforman también en los tejidos en dihidrotestoste-

rona, por la acción de la enzima indicada. Los esteres de la testosterona más utilizados son el propionato, el enantato y el cipionato, que sólo pueden administrarse por vía intramuscular, ya que por vía oral se inactivan rápidamente. Los derivados sintéticos más utilizados son la metiltestosterona y la mesterolona, que son más potentes que los esteres, se pueden administrar por vía oral y tienen un efecto prolongado.

Indicaciones

Hipogonadismo masculino primario o secundario

El hipogonadismo masculino, tanto primario (por enfermedad testicular) como secundario (por falta de gonadotropinas hipofisarias), produce la ausencia o la pérdida de los caracteres sexuales masculinos secundarios, y esterilidad. En este caso, la testosterona, como tratamiento sustitutivo, desarrolla y mantiene los caracteres sexuales secundarios, la libido y los efectos somáticos de los andrógenos, como la masa muscular o el crecimiento óseo, pero normalmente no tiene efecto alguno sobre la esterilidad.

Para su administración se puede utilizar la vía oral o la intramuscular. En este último caso, se emplean preparados de liberación prolongada, que mantienen el efecto terapéutico durante 3-6 semanas.

Anemia arregenerativa resistente al tratamiento

Al aumentar la síntesis de eritropoyetina, la testosterona puede mejorar algunas anemias arregenerativas. También estimula levemente la proliferación medular de leucocitos y plaquetas, por lo que puede ser útil en la anemia aplásica.

Desnutrición

Por su efecto anabólico, estimulante de la síntesis de proteínas, los andrógenos se pueden utilizar en situaciones de desnutrición secundarias a intervenciones quirúrgicas, infecciones graves, etc. Incluso en estos casos, la indicación es discutible, ya que una nutrición y un ejercicio físico adecuados harán recuperar, por sí mismos, la masa muscular.

Los llamados anabolizantes son derivados sintéticos de la testosterona que mantienen el efecto anabólico, pero que en teoría carecen del efecto virilizante. Sin embargo, ambos efectos son prácticamente inseparables, por lo que su empleo en mujeres y niños es siempre peligroso. Los principales son la nandrolona, la androstenediona y la metilandrostenediona. Algunos deportistas utilizan fraudulentamente estos preparados para aumentar la masa muscular.

Cáncer de mama avanzado

Los andrógenos también se utilizan, en dosis más altas que las sustitutivas, en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas, pero sólo si el tumor tiene receptores para progesterona y no para estrógenos, lo que únicamente ocurre en un 5-10 % de los casos.

Efectos secundarios

El más importante de ellos es la virilización, que en las mujeres se manifiesta por la aparición de acné e hirsutismo, cambios de la voz, desarrollo de la musculatura, caída del pelo, hipoplásia mamaria, hiperplasia del clítoris, alteraciones menstruales e infertilidad. Estas alteraciones tienden a regresar si se interrumpe el tratamiento, pero puede pasar mucho tiempo hasta notarse la mejoría, y algunas, como el hirsutismo, la caída del pelo y los cambios en la voz, pueden ser irreversibles. En los niños, además de virilización precoz o

patológica (niñas), producen inicialmente un aumento del crecimiento, pero después causan un cierre precoz de las líneas óseas epifisarias, por lo que la talla final es inferior a la normal.

Debido al peligro de virilización, la indicación de los andrógenos (incluidos los anabolizantes) en las mujeres y los niños es casi siempre discutible, excepto en el cáncer de mama, en el que la virilización tiene un interés secundario.

En el varón adulto, los andrógenos pueden producir ginecomastia, probablemente porque, en parte, se transforman en estrógenos por la vía metabólica de la aromatasa. Mediante el mecanismo habitual de contrarregulación, frenan la producción hipofisaria de gonadotropinas, lo que puede producir azoospermia e impotencia. También pueden producir toxicidad hepática, con colestasis e ictericia, y en dosis altas causan retención de sodio y agua por el riñón, lo que puede provocar edema o agravar una hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes.

Los andrógenos están siempre contraindicados en el embarazo, en el cáncer de próstata y en el cáncer de mama del varón.

ANTIANDRÓGENOS

En algunas situaciones clínicas, como el cáncer de próstata y la pubertad precoz masculina, interesa disminuir la actividad androgénica. Esto puede conseguirse bloqueando la síntesis de gonadotropinas hipofisarias con danazol o con los análogos de la gonadorelina (véase el Cap. 38), lo que reduce la síntesis de testosterona, o bien bloqueando los receptores periféricos de andrógenos.

La ciproterona, la flutamida y la bicalutamida son bloqueantes selectivos de los receptores periféricos de los andrógenos y, por tanto, impiden sus acciones. Se utilizan casi exclusivamente en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, sobre todo al comienzo del tratamiento con análogos de la gonadorelina, ya que, como se ha indicado, en los primeros días de tratamiento estos fármacos producen un aumento de la síntesis de testosterona y pueden agravar el cuadro clínico del tumor.

La finasterida es un inhibidor de la 5a-reductasa y actúa como antiandrógeno selectivo, ya que

impide la transformación de testosterona en dihidrotestosterona. Por este motivo, se ha utilizado en el tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna, ya que el crecimiento de los adenomas prostáticos depende de la dihidrotestosterona local. Sin embargo, los resultados han sido dudosos. En el tratamiento médico de la hiperplasia benigna de próstata, son más eficaces algunos alfabloqueantes, como la terazosina, que mejora la obstrucción al relajar la musculatura lisa de la próstata. La finasterida también se utiliza en el tratamiento de las fases iniciales de la alopecia androgénica, ya que esta afección depende de la presencia de dihidrotestosterona en el cuero cabelludo. La dosis es de 1 mg/día, por vía oral, durante períodos prolongados.

TRATAMIENTO DE LA IMPOTENCIA EN EL VARÓN

La impotencia puede deberse a múltiples causas, tanto psíquicas como orgánicas. Los tratamientos farmacológicos clásicos, como los supuestos afrodisíacos, ofrecen escasos resultados o resultan de aplicación incómoda, como la inyección de una prostaglandina directamente en el cuerpo cavernoso. La dosis es de 1 mg/día, por vía oral, durante períodos prolongados.

El proceso normal de la erección comienza por el estímulo sexual psíquico (libido), el cual, por mecanismos desconocidos, promueve la síntesis local de óxido nítrico (NO) en las terminaciones nerviosas y las células endoteliales del cuerpo cavernoso. El NO, al actuar sobre una enzima llamada guanilatociclasa, promueve la síntesis de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que causa la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y, en consecuencia, la erección. Esta situación termina cuando una fosfodiesterasa específica de tipo 5 destruye a su vez el cGMP (Fig. 43-1).

En muchos casos de impotencia, la síntesis de cGMP se encuentra disminuida, pero se mantiene el efecto de la fosfodiesterasa, y por tanto nunca se alcanza la concentración adecuada de cGMP en el cuerpo cavernoso.

El sildenafil es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa y consigue, por tanto, aumentar la concentración de cGMP en los vasos del cuerpo

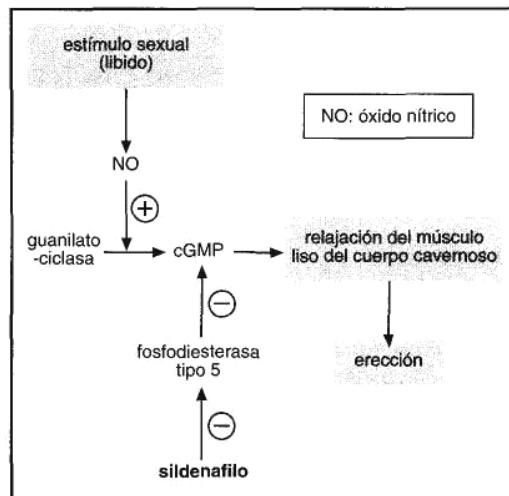


Fig. 43-1. Mecanismo fisiológico de la erección y lugar de acción del sildenafil. NO: óxido nítrico.

cavernoso y producir su vasodilatación. Se administra por vía oral (la dosis típica es de 50 mg) y su efecto aparece al cabo de 30-60 minutos. Para que se manifieste su acción es imprescindible que exista simultáneamente un impulso sexual (libido). Puede causar también una moderada vasodilatación en otras zonas, por lo que puede producir cefalea, sensación de calor facial, congestión nasal e hipotensión. En los enfermos con insuficiencia coronaria pueden producirse arritmias y angina de pecho, y se han descrito casos de muerte súbita tras su administración. Puede ser que estas complicaciones dependan del propio estrés del acto sexual, pero por precaución no se aconseja utilizar sildenafil en los enfermos coronarios o con insuficiencia cardíaca. En algunos casos, produce una alteración en la percepción de los colores.

El vardenafilo y el tadalafilo son fármacos parecidos al sildenafil, y con las mismas indicaciones que éste. La dosis típica de vardenafilo es de 10 mg, que debe reducirse a 5 mg si existe insuficiencia hepática o renal.

Ninguno de estos fármacos se puede asociar a nitritos ni a alfabloqueantes, ya que el efecto vasodilatador sería excesivo. Tampoco se pueden asociar a la eritromicina ni a los antirretrovíricos ritonavir e indinavir.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

La administración de andrógenos (incluidos los anabolizantes) es peligrosa en las mujeres y en los niños, porque pueden producir virilización.

2.

Los andrógenos están totalmente contraindicados en las mujeres embarazadas, ya que producirán virilización y alteraciones de la diferenciación sexual en el feto. También están contraindicados en el cáncer de próstata y en

el, poco frecuente, cáncer de mama del varón.

3.

Se desaconseja formalmente el uso de anabolizantes en los deportistas, ya que, además de ser una práctica prohibida, pueden producir hipertensión, edema, alteraciones hepáticas y, en las mujeres, signos de virilización. Por otra parte, y en contra de la opinión generalizada, parece que el rendimiento deportivo apenas aumenta.

4.

El sildenafil es un fármaco eficaz en muchos casos de impotencia masculina, pero con la condición de que se mantenga el impulso sexual psíquico (libido). Es importante señalar que no se debe administrar sin control médico, ya que se han descrito casos de muerte súbita en enfermos coronarios, aunque en realidad estos casos parecen estar relacionados, más que con el propio fármaco, con el estrés del acto sexual.

CAPÍTULO 44

Estrógenos y progestágenos. Anticonceptivos hormonales

INTRODUCCIÓN

El ovario sintetiza dos clases principales de hormonas, los estrógenos y la progesterona, además de una pequeña cantidad de andrógenos. Tanto los estrógenos como la progesterona son esteroides de 18 átomos de carbono.

Los estrógenos se sintetizan en los folículos ováricos, durante la primera fase del ciclo menstrual, bajo el estímulo de la FSH hipofisaria, y en el cuerpo lúteo, en la segunda fase del ciclo, bajo el estímulo de la LH hipofisaria. La placenta sintetiza también estrógenos.

La progesterona se sintetiza en el cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo bajo el estímulo de la LH hipofisaria, y también en la placenta a partir del segundo o tercer mes de gestación.

Al actuar sobre receptores celulares específicos, los estrógenos producen el desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales femeninos secundarios, el desarrollo del útero y del tejido mamario, los cambios cíclicos del endometrio y el crecimiento durante la pubertad. La progesterona, junto con los estrógenos, interviene también en los cambios cíclicos del endometrio, y es imprescindible para la gestación (Fig. 44-1).

Ambos tipos de hormonas se emplean en terapéutica, tanto las naturales como algunos derivados sintéticos. Los derivados sintéticos de la progesterona se conocen como progestágenos.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de estrógenos y progesterona, tanto espontáneas como farmacológicas, frenan la síntesis hipofisaria de gonadotropinas a través de un mecanismo de retroalimentación.

ESTRÓGENOS

El estrógeno natural más importante es el estradiol. En los tejidos, parte del estradiol se transforma en estrona y estriol.

Preparados naturales de estrógenos

En cuanto al estradiol, existen preparados inyectables de valerianato o benzoato (en forma oleosa de liberación prolongada), que se administran por vía intramuscular, y parches para aplicación transdérmica. La vía oral no se utiliza porque se inactiva con mucha rapidez. La estrona se presenta en forma de succinato, y también es preferible administrarla por vía parenteral. El estriol se puede administrar en forma de óvulos vaginales.

Preparados sintéticos de estrógenos

Además de los estrógenos naturales, existen derivados sintéticos con actividad estrogénica. Estos estrógenos sintéticos son más potentes que los naturales y pueden administrarse por vía oral. Los más importantes son el etinilestradiol y el mestra-

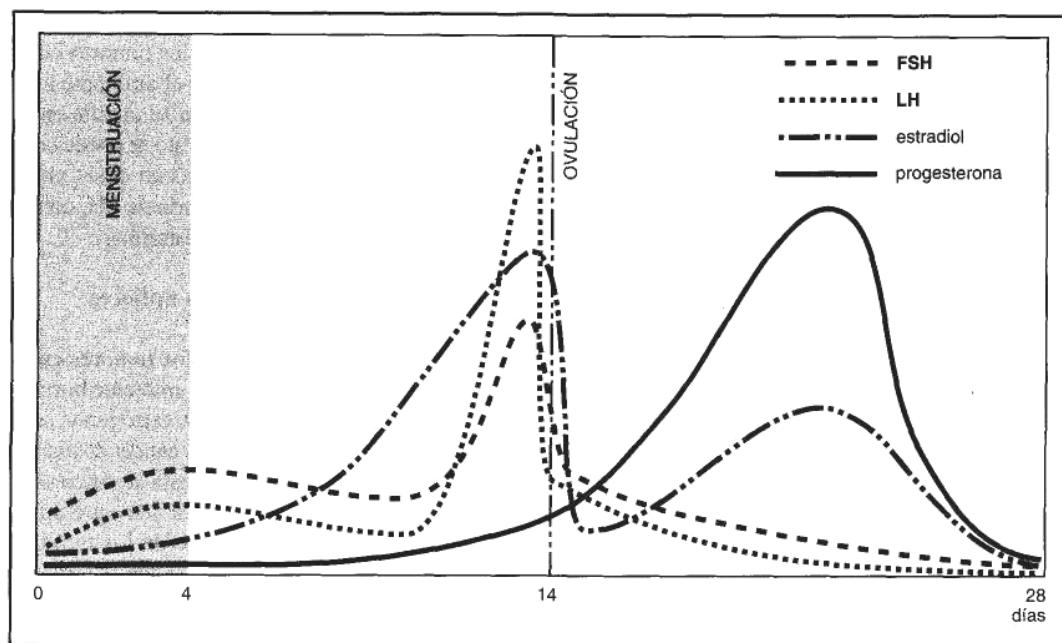


Fig. 44-1. Variaciones de las concentraciones plasmáticas de hormonas femeninas y gonadotropinas durante el ciclo menstrual.

nol. Existen otros preparados sintéticos que no son esferoides en sentido estricto, pero que poseen actividad estrogénica, como el dietilestilbestrol (DES) y el clorotriานiseno.

También se dispone de preparados de estrógenos obtenidos de la orina de yeguas gestantes, que se conocen como estrógenos equinos conjugados.

Indicaciones

Hipogonadismo femenino

El hipogonadismo femenino puede ser primario, debido a una enfermedad oválica, a la ablación de los ovarios o a radioterapia, o secundario, debido a un déficit de gonadotropinas hipofisarias, por enfermedad hipofisaria o por anorexia nerviosa. En ambos casos, el tratamiento con estrógenos consigue desarrollar y mantener los caracteres sexuales femeninos secundarios. Las dosis, que son sustitutivas, suelen oscilar entre 0.02 y 0.05 mg/día de etinilestradiol, o la dosis equivalente de otro.

Síndrome menopáusico femenino

El síndrome menopáusico femenino puede ser espontáneo o secundario a la ablación o a radioterapia del ovario, y se puede tratar mediante tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Con este fin, se administra un estrógeno (habitualmente estradiol por vía transdérmica), del día 1 al 25 del ciclo teórico, asociado a un progestágeno por vía oral (p. ej., levonorgestrel) o transdérmica (p. ej., noretisterona) del día 15 al 25.

Alrededor del día 26 se produce una menstruación, habitualmente escasa, y el día 1 del ciclo siguiente se comienza de nuevo a administrar el estrógeno. También se puede utilizar la tibolona, un preparado sintético que tiene efecto estrogénico y progestágeno. Este fármaco se toma de forma continua, no produce proliferación endometrial y, por tanto, no causa sangrado periódico.

En los últimos tiempos, la utilización del THS ha sido enormemente debatida. Hasta hace unos años se admitía que no sólo mejoraba los síntomas clásicos de la menopausia (sofocos, sudores nocturnos, alteraciones psíquicas, atrofia uroge-

nital), sino que también retrasaba la producción de osteoporosis y de arteriosclerosis y, por tanto, disminuía la incidencia de fracturas, infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares. Sin embargo, diversos estudios recientes (especialmente, el llamado *Women's Health Initiative, WHI*, en el que participaron 17 000 mujeres menopáusicas, o el denominado *Estudio de las Enfermeras*) parecen demostrar que el THS, aunque efectivamente mejora los síntomas menopáusicos clásicos (cuando existen) y reduce el riesgo de osteoporosis y de cáncer de colon, también aumenta de forma significativa el riesgo de trombosis venosa y arterial, infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales y cáncer de mama, y no mejora los posibles síntomas psíquicos, como la irritabilidad, la depresión o el deterioro cognitivo. En consecuencia, en los últimos tiempos el enfoque del THS en la menopausia femenina ha cambiado radicalmente, a pesar de que otros estudios se han opuesto parcialmente a las conclusiones del *WHI*. Por lo tanto, las recomendaciones actuales sobre el THS en la menopausia femenina se pueden considerar provisionales, y probablemente sean necesarios más estudios antes de poder adoptar conclusiones definitivas. En el momento actual, las normas que se admiten son las siguientes:

- Recomendar el THS sólo si existen síntomas menopáusicos clásicos importantes (sofocos, sudores nocturnos, etc.) que afecten a la calidad de vida. En este caso, se utilizará la menor dosis posible, durante el período más corto posible (nunca superior a dos años), y con un estricto control clínico y analítico. En las mujeres sin síntomas menopáusicos, el THS no está justificado.
- No iniciar en ningún caso el THS con la pretensión de conseguir protección cardiovascular.
- No iniciar el THS como prevención de la osteoporosis, ya que, aunque el THS efectivamente mejora, el balance beneficio/riesgo se considera desfavorable. Para evitar la osteoporosis son preferibles los bifosfonatos.
- No parece necesario interrumpir el tratamiento en las mujeres que actualmente estén recibiendo THS, aunque en ningún caso se sobrepasarán los cinco años de tratamiento.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es uno de los tumores cuya evolución está muy influida por el ambiente hormonal. Los andrógenos aceleran su crecimiento, por lo que interesa suprimirlos. Esto se puede conseguir administrando estrógenos en dosis altas, que bloquean la síntesis hipofisaria de LH, con lo que se inhibe la síntesis de testosterona.

Cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas

El cáncer de mama es otro de los tumores cuyo crecimiento puede depender del ambiente hormonal. Antes de la menopausia, los estrógenos suelen producir un agravamiento del cáncer de mama, pero en los tumores que se diagnostican cinco años o más después de la menopausia, los estrógenos pueden lentificar el crecimiento de los tumores avanzados, siempre que éstos tengan receptores estrogénicos. En estos casos, los estrógenos se utilizan en dosis altas.

Anticoncepción

En dosis más altas que las sustitutivas, y asociadas a un progestágeno, los estrógenos inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas hipofisarias por un mecanismo de retroalimentación y, por tanto, impiden la ovulación. Además, alteran el transporte del óvulo en la trompa, la acidez y la densidad del moco cervical, así como las condiciones del endometrio. Por todo ello, actúan como anticonceptivos y se pueden emplear para evitar un embarazo, tanto de forma continua (véase más adelante), como en casos aislados, después de una relación sexual no protegida («anticoncepción de urgencia»). Con este último fin se administran lo antes posible, y siempre que no hayan pasado 72 horas de la relación sexual, 0.1 mg de etinilestradiol y 1 mg de norgestrel por vía oral, repitiendo las mismas dosis a las 12 horas. Este método, conocido popularmente como «la píldora del día siguiente», tiene una seguridad anticonceptiva del 85 %. Puede producir náuseas, vómitos, cefalea y mastodinia.

Efectos secundarios

En dosis sustitutivas, los estrógenos no suelen producir efectos secundarios. En dosis más elevadas,

pueden causar molestias digestivas y retención de sodio por el riñón, lo que puede agravar una hipertensión o una insuficiencia cardíaca preexistentes. Cuando se utilizan en el cáncer de próstata, un efecto secundario es la feminización, con pérdida de los caracteres sexuales masculinos secundarios. En esta entidad se suele utilizar el dietilestilbeno, que parece tener menos efectos feminizantes, aunque la ginecomastia se presenta prácticamente siempre.

El dietilestilbestrol está contraindicado en las mujeres embarazadas, ya que si el feto es femenino, la hija adquiere un alto riesgo de sufrir en la adolescencia un carcinoma vaginal de células claras, así como anomalías del desarrollo del útero y de las trompas, lo que puede producir infertilidad. Estos efectos sólo se han descrito con seguridad con el dietilestilbestrol, pero se sospecha que otros estrógenos puedan tener efectos parecidos, por lo que actualmente se recomienda no emplear estos fármacos durante el embarazo.

Además de los efectos secundarios ya descritos, el THS en la menopausia parece aumentar ligeramente el riesgo de producción de fibromas benignos de útero. También puede producir aumento de peso y síntomas de los denominados premenstruales (cefalea, mastodinia, retención de líquidos e irritabilidad).

Fármacos con efecto antiestrogénico

Clomifeno

Es un bloqueante de los receptores de los estrógenos. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas y en la pubertad precoz femenina.

Cuando existe un exceso primario de estrógenos se produce infertilidad, ya que, por un mecanismo de retroalimentación, se inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas y, por tanto, no puede producirse la ovulación. En estas circunstancias, el clomifeno bloquea los receptores estrogénicos hipofisarios e hipotalámicos, se elimina el efecto de freno de los estrógenos sobre la síntesis de gonadotropinas y éstas vuelven a secretarse, pudiendo producirse la ovulación. El clomifeno sólo es eficaz si la hipófisis y el ovario son intrínsecamente normales, y puede dar lugar a em-

barazos gemelares o múltiples. La dosis habitual es de 50 mg/día durante cinco días.

Como efectos secundarios puede producir sofocos, molestias abdominales y trastornos visuales.

Reguladores de los receptores estrogénicos

El tamoxifeno, el toremifeno y el raloxifeno se consideran reguladores selectivos de los receptores estrogénicos, ya que en algunas zonas los bloquean y en otras los estimulan.

El tamoxifeno y el toremifeno bloquean los receptores estrogénicos de la mama, pero no los de otras zonas, y se emplean en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y hasta cinco años después de la menopausia, cuando el tumor tiene receptores estrogénicos. Ambos aumentan el riesgo de trombosis venosa y pueden producir proliferación endometrial. No se utilizan durante períodos superiores a cinco años.

El raloxifeno estimula los receptores óseos de los estrógenos y se emplea en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, en una dosis de 60 mg/día, por vía oral. Carece de efectos sobre el endometrio, por lo que no produce hemorragia uterina. Aparentemente bloquea los receptores estrogénicos de la mama, porque se ha comprobado que la incidencia de cáncer de mama disminuye cuando el raloxifeno se utiliza durante períodos prolongados en el tratamiento de la osteoporosis.

Inhibidores de la aromatasa

En la mujer, se sintetiza normalmente una pequeña cantidad de andrógenos en el ovario y en la corteza suprarrenal. Estos andrógenos se transforman posteriormente en estrona y estradiol mediante la acción de la enzima aromatasa, que se encuentra en el ovario y en el tejido graso. En la mujer posmenopáusica, persiste esta producción alternativa de estrógenos, ya que la corteza suprarrenal continúa produciendo andrógenos, que se transforman en estrógenos por la acción de la aromatasa del tejido graso, muy especialmente si existe obesidad. En los casos de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (y menos de cinco años posmenopáusicas), y cuando el tumor tiene recep-

tores estrogénicos, conviene eliminar toda la producción estrogénica, incluyendo esta pequeña fracción derivada de los andrógenos. Con este fin se administran bloqueantes de la aromatasa, de los cuales los más empleados son el anastrozol, el letrozol y el vorozol. El letrozol se puede utilizar para continuar el tratamiento antiestrogénico en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos que lleven ya 5 años de tratamiento con tamoxifeno.

PROGESTÁGENOS

Progesterona

Existen preparados de progesterona que se administran por vía parenteral, ya que por vía oral se inactiva rápidamente.

Progestágenos sintéticos

Los derivados sintéticos de la progesterona, como la noretisterona, el linestrenol, el levonorgestrel y el gestodeno, se denominan progestágenos y se pueden administrar por vía oral. Son más potentes que la progesterona.

Indicaciones

La progesterona y los progestágenos se utilizan en las hemorragias uterinas funcionales, en el síndrome premenstrual, en la dismenorrea y en el cáncer de endometrio. También pueden ser útiles en algunos casos de cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas, cuando el tumor tiene receptores para progesterona y no para estrógenos.

Asociados a los estrógenos, los progestágenos se utilizan en algunos casos de amenorrea, en el síndrome menopáusico y como anticonceptivos hormonales (véase más adelante). También se utilizan aisladamente como «anticoncepción de urgencia»; con este fin, se administran 0.75 mg de levonorgestrel, por vía oral, lo antes posible después de la relación sexual y siempre que no hayan pasado más de 72 horas, y se repite la misma dosis 12 horas después. El grado de eficacia de esta pauta es similar a la de estrógeno-progestágeno indicada anteriormente.

Efectos secundarios

La progesterona y sus derivados pueden producir hemorragias uterinas y amenorrea, así como mastodinia, náuseas y, alguna vez, ictericia. Por otra parte, todos los progestágenos, en dosis superiores a las fisiológicas, tienen un efecto virilizante, débil pero apreciable. En el primer trimestre del embarazo, pueden producir la virilización del feto, especialmente si éste es del sexo femenino, así como diversas anomalías del desarrollo (focomielia, cardiopatías). Por esta razón, actualmente no se emplean los progestágenos en dosis altas durante el embarazo como preventivos del aborto, aunque estudios recientes han demostrado su eficacia en esta situación, sin causar efectos secundarios sobre el feto, si se utilizan en dosis bajas.

Fármacos antiprogestérone

Mifepristona

Este fármaco, también conocido por las siglas RU-486, bloquea los receptores de progesterona y tiene, por tanto, un potente efecto antiprogestérone. Además, puede inhibir la ovulación o la implantación del embrión en el endometrio. Por todo ello, una dosis única de 600 mg por vía oral, dentro de las 72 horas siguientes a una relación sexual no protegida, elimina prácticamente la posibilidad de un embarazo y tiene menos efectos secundarios que los régimenes de estrógeno-progestágeno o progestágeno solo señalados anteriormente. Por ello, podría utilizarse como método de «anticoncepción de urgencia», aunque esta indicación no se acepta actualmente.

La mifepristona se utiliza, de forma restringida, para provocar el aborto hasta las nueve semanas de la última menstruación. Una dosis única de 600 mg por vía oral, seguida a los 2-3 días por una dosis oral de 400 µg de misoprostol (o 1 mg de gemeprost por vía intravaginal), causa el aborto en un 97 % de los casos, produciendo menos efectos secundarios que otros métodos clásicos.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Existen dos tipos de anticonceptivos hormonales: los combinados y los simples. Los primeros, que

son los más utilizados, contienen un estrógeno y un progestágeno. Los simples contienen únicamente un progestágeno.

Estos preparados actúan básicamente inhibiendo la ovulación, ya que frenan la producción hipofisaria de gonadotropinas por un mecanismo de retroalimentación. Sin embargo, como ya se ha indicado, estos preparados también alteran la acidez del moco cervical, lo que dificulta la entrada de espermatozoides, y producen cambios en el endometrio, lo que hace más difícil la implantación del óvulo fecundado. Por todos estos efectos, actúan como anticonceptivos y no sólo como anovulatorios.

El grado de protección frente a un embarazo es

ligeramente inferior al dispositivo intrauterino (DIU), pero más elevado que el de otros métodos anticonceptivos (Cuadro 44-1).

Los anticonceptivos hormonales combinados se suelen administrar por vía oral, por lo que suelen conocerse como anticonceptivos orales. Sin embargo, existen preparados para su administración parenteral.

Anticonceptivos hormonales combinados orales

Pueden ser monofásicos, con una combinación fija de estrógeno y progestágeno para todos los días de tratamiento, o secuenciales, con una composición variable a lo largo del tratamiento.

Cuadro 44-1

EFICACIA DE DIVERSOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS (EXPRESADA EN % DE FALLOS)

	ÓPTIMA	TÍPICA*
Anticonceptivos hormonales		
Combinación estrógeno/progesterona	0.1%	3%
Progesterona sola, oral	0.5%	3%
Medroxiprogesterona de liberación prolongada IM	0.3%	0.3%
Implante subdérmico de levonorgestrel	0.04%	0.04%
DIU (cobre)	0.8%	0.8%
Preservativo sin espermicida	2%	12%
Diafragma con espermicida	6%	18%
Espermicida solo	6-9%	18-28%
Abstinencia periódica (método Ogino)	2-10%	20%
Esterilización femenina (ligadura de trompas)	0%	0.2%
Esterilización masculina (ligadura de deferentes)	0%	0.1%
Estrógeno/progestágeno poscoito		15%
Mifepristona poscoito		0.1%
Ningún control		80-85%

* El resultado óptimo es el esperado si se cumple estrictamente el método anticonceptivo; el resultado típico es el que se ve habitualmente en la práctica debido a diversos fallos en la aplicación del método. Obsérvese que incluso la esterilización presenta en la práctica algún fallo.

Monofásicos

Estos preparados (Cuadro 44-2) contienen una combinación fija de un estrógeno y un progestágeno. Los comprimidos se toman una vez al día y a la misma hora durante 21 días, comenzando el día 5 del ciclo (el día 1 es el primero de la menstruación) y hasta el día 26.

A los 3-4 días de suspender el tratamiento se produce una menstruación, que suele ser más escasa de lo habitual, y a partir del quinto día del ciclo siguiente se reanuda la administración del anticonceptivo en la misma forma, incluso aunque no haya terminado la menstruación. A partir de entonces, se toman los comprimidos durante 21 días y se descansa durante 7. En algunos casos, la menstruación desaparece por completo, pero in-

cluso así, el anticonceptivo debe tomarse según el ritmo indicado.

Durante el primer ciclo se deben tomar otras medidas anticonceptivas. A partir del segundo ciclo, la protección teórica contra un embarazo es del 99.9 %, pero en la práctica es sólo del 97-98 %, debido a algunos factores que pueden reducir el efecto anticonceptivo. De todos ellos, el más frecuente es el hecho de olvidarse de tomar los comprimidos. Otros factores importantes son la falta de absorción, en casos de vómitos o diarrea, y la administración simultánea de otros fármacos, como la rifampicina, el fenobarbital, la fenitoína y la isoniazida, que aceleran el metabolismo hepático de las hormonas esteroideas. En este caso, la dosis normal de anti-

Cuadro 44-2

COMPOSICIÓN DE ALGUNOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS COMERCIALIZADOS

	ESTRÓGENO	PROGESTÁGENO
ORALES		
Monofásicos		
Microdiol®	Etinilestradiol 0.03 mg	Desogestrel 0.15 mg
Suavuret®	Etinilestradiol 0.02 mg	Desogestrel 0.15 mg
Meliane®	Etinilestradiol 0.02 mg	Gestodeno 0.075 mg
Minesse®	Etinilestradiol 0.015 mg	Gestodeno 0.06 mg
Minulet®	Etinilestradiol 0.03 mg	Gestodeno 0.075 mg
Loette®	Etinilestradiol 0.02 mg	Levonorgestrel 0.02 mg
Ovoplex®	Etinilestradiol 0.05 mg	Levonorgestrel 0.25 mg
Ovoplex 30/150®	Etinilestradiol 0.03 mg	Levonorgestrel 0.15 mg
Diane 35®	Etinilestradiol 0.035 mg	Ciproterona 2 mg
Secuenciales		
Bifásicos		
Gracial®	días 1-7: Etinilestradiol 0.04 mg días 8-22: Etinilestradiol 0.03 mg	Desogestrel 0.025 mg Desogestrel 0.125 mg
Trifásicos		
Triciclor®	días 1-6: Etinilestradiol 0.03 mg días 7-11: Etinilestradiol 0.04 mg días 12-21: Etinilestradiol 0.03 mg	Levonorgestrel 0.05 mg Levonorgestrel 0.075 mg Levonorgestrel 0.125 mg
Triminulet®	días 1-6: Etinilestradiol 0.03 mg días 7-11: Etinilestradiol 0.04 mg días 12-21: Etinilestradiol 0.03 mg	Gestodeno 0.05 mg Gestodeno 0.07 mg Gestodeno 0.1 mg
PARENTERALES		
Topasel®	Estradiol 10 mg	Algestona 150 mg

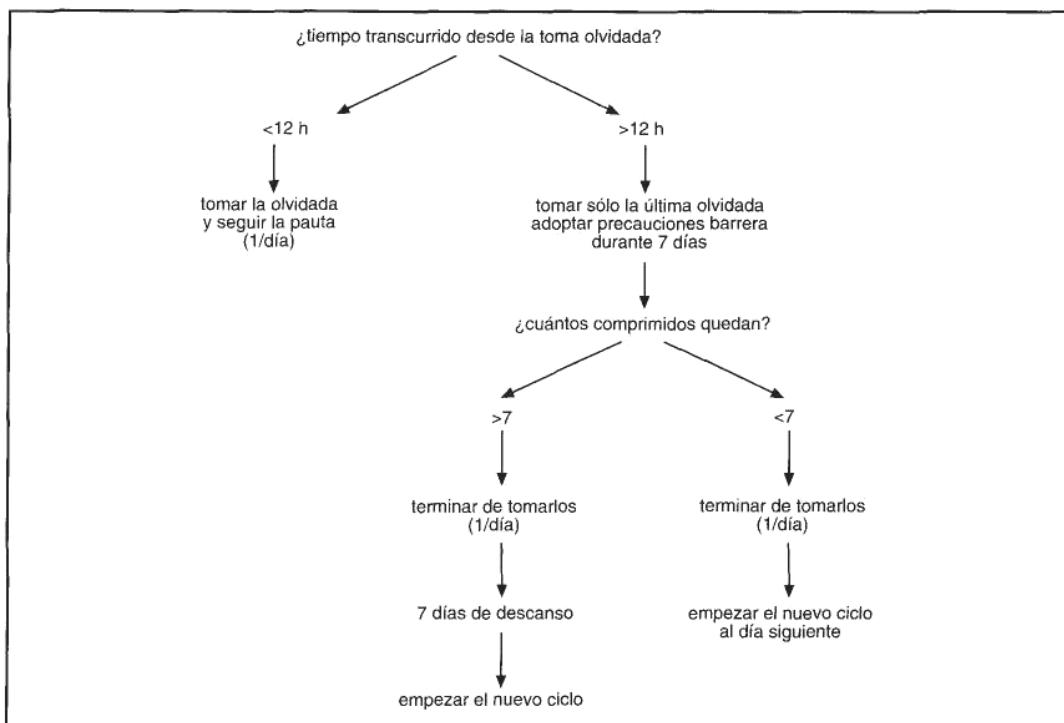


Fig. 44-2. Instrucciones en caso de olvido de la toma de anticonceptivos hormonales orales.

conceptivo puede ser insuficiente para evitar el embarazo.

Las instrucciones en caso de olvido de la toma de los comprimidos del anticonceptivo se indican en la Figura 44-2.

Secuenciales

Estos preparados (Cuadro 44-2) contienen proporciones crecientes del progestágeno, con el fin de imitar en lo posible las condiciones hormonales de un ciclo normal. Los preparados bifásicos tienen una composición para los 7 primeros días de tratamiento, y otra distinta (con más cantidad de progestágeno) para los días 8 al 22. Los trifásicos tienen tres composiciones distintas: del día 1 al 6, los comprimidos contienen poca cantidad de progestágeno, algo más en los 5 días siguientes, y más en los 10 últimos. La cantidad de estrógeno es algo mayor en los comprimidos de los días centrales del ciclo.

No parece que estos anticonceptivos secuenciales tengan menos efectos secundarios que los monofásicos, y es posible que sean algo menos eficaces en la prevención del embarazo, por lo que se emplean poco.

Anticonceptivos hormonales combinados inyectables

Estos anticonceptivos (Cuadro 44-2) contienen un estrógeno y un progestágeno (habitualmente, estradiol y algestona), en solución oleosa de liberación prolongada. Se inyectan por vía intramuscular el día 8 del ciclo, operación que se repite mensualmente.

Anticonceptivos hormonales simples

En estos preparados se ha eliminado el estrógeno y sólo contienen un progestágeno. Su mecanismo de acción parece consistir en producir un espesamiento del moco cervical, lo que impide la entra-

da de espermatozoides. En general, no inhiben la ovulación. Se pueden administrar por vía oral, en forma de comprimidos de medroxiprogesterona (conocidos popularmente como «minipíldora») durante todos los días del ciclo, o por vía intramuscular, en forma de preparados de liberación prolongada de medroxiprogesterona, que mantienen la actividad anticonceptiva durante un mes. Existen preparados de levonorgestrel o de etonogestrel en forma de miniesferas o varillas, que se implantan en el tejido subcutáneo y tienen una duración de tres años, aunque si es preciso se pueden retirar antes. También existen dispositivos intrauterinos (SIL) que liberan continuamente una pequeña cantidad (30 µg/día) de etonogestrel; su duración es de cinco años, aunque también en caso necesario se pueden retirar antes. Estos anticonceptivos tienen una eficacia similar a la de los combinados (Cuadro 44-1).

Indicaciones

Los anticonceptivos hormonales están indicados en algunos trastornos menstruales funcionales, en los que se administran al menos durante seis meses. Sin embargo, su uso más frecuente es como anticonceptivos, en el control de la natalidad. Los más utilizados son los combinados orales, y de éstos, los monofásicos.

Los combinados injectables presentan la ventaja de que su administración es mensual, y pueden ser útiles en mujeres que suelen olvidar la toma de los comprimidos.

Los anticonceptivos que sólo contienen un progestágeno se utilizan preferentemente en mujeres con factores de riesgo cardiovascular (véase más adelante).

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados presentan bastantes efectos secundarios. En su mayoría son poco importantes, y consisten en un ligero aumento de peso, disminución de la libido, mastodinia, náuseas y vómitos. A veces aparecen signos leves de androgenización (por el progestágeno), como acné, caída del pelo, cloasma e hiperprolactinemia funcional. Algunos de los progestágenos, como la ciproterona, el desogestrel y el gestodeno, parecen tener menos efectos androgé-

nicos, y están indicados en mujeres que presentan signos de androgenización antes del tratamiento.

Con menos frecuencia, pueden producir jaqueca o hipertensión; en estos casos se aconseja interrumpir el tratamiento.

Sin embargo, el efecto secundario más importante de los anticonceptivos hormonales combinados es el aumento del riesgo de sufrir accidentes trombóticos, tanto venosos como arteriales. Estos accidentes trombóticos parecen deberse al estrógeno, ya que un nivel estrogénico superior al fisiológico estimula la agregación plaquetaria y la producción de protrombina.

Las entidades clínicas más frecuentes son las flebotrombosis y las tromboflebitis, el infarto de miocardio y los accidentes vasculares cerebrales.

El riesgo de sufrir una tromboflebitis u otras trombosis venosas más graves (como una trombosis mesentérica) aumenta tres veces cuando se utiliza un anticonceptivo combinado. Este riesgo aumenta hasta 30 veces si la mujer es obesa, fumadora y tiene más de 35 años de edad.

El riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente vascular cerebral es también estadísticamente más alto (de tres a cuatro veces) en las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales combinados durante más de tres meses, y aumenta todavía más en las mujeres fumadoras, hipertensas, diabéticas, con alteraciones de los lípidos plasmáticos o con antecedentes de eclampsia. El aumento del riesgo desaparece al cabo de 2-3 meses de interrumpir el fármaco.

Para reducir el riesgo trombótico, la cantidad de estrógeno de estos preparados se ha ido reduciendo progresivamente a lo largo del tiempo. Así, en la actualidad se producen 15 casos de trombosis venosas al año por cada 100 000 mujeres que reciben anticonceptivos hormonales combinados, de los que dos son mortales. Por tanto, los anticonceptivos hormonales combinados no deben administrarse a mujeres mayores de 35 años que, además, sean obesas y fumadoras, y deberán utilizarse bajo un estricto control médico en las mujeres hipertensas, diabéticas o con trastornos del metabolismo de los lípidos. En estos casos, y si está indicada la anticoncepción, se pueden utilizar anticonceptivos que sólo contengan un progestágeno. Sin embargo, éstos pueden producir

hemorragias uterinas y virilización del feto en caso de embarazo.

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden disminuir la eficacia de los anticoagulantes orales, de la insulina y de los antidiabéticos orales. También se ha sugerido que podrían aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama, pero los últimos estudios realizados parecen negar esta posibilidad.

Todos los anticonceptivos hormonales están contraindicados en el cáncer de mama, los tumo-

res hepáticos y la hepatopatía importante, y también cuando existen antecedentes de trombosis venosa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Tampoco deben administrarse durante el embarazo y la lactancia.

En contraposición a los efectos secundarios negativos de los anticonceptivos hormonales, existen datos de que el uso prolongado de estos preparados reduce el riesgo de sufrir cáncer de endometrio y de ovario, y retrasa la aparición de la osteoporosis.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

En dosis altas, los estrógenos producen con frecuencia náuseas. Esto puede aliviarse tomandolos con las comidas.

2.

La progesterona causa con frecuencia pequeñas hemorragias uterinas. Si la pérdida es importante, es necesario consultar al médico.

3.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) del síndrome menopáusico femenino ha sufrido una profunda revisión en los últimos tiempos, debido a los resultados inesperados de varios estudios controlados, que se indican en el texto. En vista de estos resultados, y a la espera de nuevos datos, el THS sólo está indicado en la actualidad en caso de que existan síntomas menopáusicos clásicos (sofocos, sudores nocturnos, etc.) que afecten negativamente a la calidad de vida, y aun así durante el menor tiempo posible. En los demás casos, los efectos secundarios superan ampliamente a las ventajas.

4.

Si se decide iniciar el THS,

debe realizarse un adecuado control médico, que consiste inicialmente en un examen mamario y pélvico, medida de la tensión arterial, análisis de lípidos plasmáticos y citología. Durante el tratamiento es necesario realizar revisiones periódicas cada 6-12 meses. El estrógeno se administra casi siempre por vía transdérmica (parches), del día 1 al 25 del ciclo teórico. El parche se aplica sobre piel sana y limpia, evitando las zonas mamarias, y se cambia cada tres días, o antes si se suelta, alternando el lugar de la aplicación. El progestágeno no se administra habitualmente por vía oral, del día 15 al 25 del ciclo, pero también se puede administrar mediante parches cutáneos.

5.

El tratamiento con anticonceptivos hormonales debe realizarse siempre bajo control médico y de enfermería, ya que existen múltiples factores que pueden causar graves efectos secundarios.

6.

Tanto los estrógenos como la progesterona pueden ser peligrosos para el feto en caso

de embarazo. Conviene advertir a la mujer que debe suspender el anticonceptivo y acudir a revisión ante la presunción de un embarazo.

7.

Conviene recordar que no se debe fumar durante el tratamiento con anticonceptivos hormonales, sobre todo si la mujer es obesa y mayor de 35 años.

8.

Durante el primer ciclo de un anticonceptivo hormonal, se debe utilizar además otro método anticonceptivo, ya que la protección es menor.

9.

Es importante explicar detalladamente lo que se debe hacer en caso de olvido de la toma de algún comprimido del anticonceptivo hormonal oral (véase Fig. 44-2).

10.

Conviene advertir de la posibilidad de una menor protección contra un embarazo si se toman simultáneamente otros fármacos (fundamentalmente, rifampicina), o si se tienen vómitos o diarrea.

CAPÍTULO 45

Estimulantes y relajantes del útero

ESTIMULANTES DEL ÚTERO

Existen varios fármacos capaces de estimular selectivamente el músculo uterino, aumentando su contractilidad. En farmacología se emplean la oxitocina, algunos alcaloides del cornezuelo del centeno y las prostaglandinas.

Oxitocina

Es la hormona natural estimulante del útero. Se sintetiza, junto con la vasopresina, en el hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis, de donde se libera en el momento del parto. Sólo estimula el músculo uterino a partir del quinto o sexto mes de embarazo, cuando el miometrio está sensibilizado a causa de un nivel alto de estrógenos.

En las concentraciones que fisiológicamente alcanza en el momento del parto, la oxitocina produce contracciones uterinas cíclicas, separadas por períodos de relajación completa.

En farmacología se dispone de un preparado sintético de oxitocina.

Indicaciones

La oxitocina se emplea para iniciar el parto cuando éste no comienza espontáneamente 10 días o más después de la fecha prevista, y para aumentar las contracciones en partos ya iniciados cuando éstas se consideran insuficientes.

Cuando se administra oxitocina en un parto ya

iniciado, aumentan la fuerza y el ritmo de las contracciones. Si la dosis es alta, puede llegarse a un estado de contracción continua del útero («tetanización»), con desaparición de los períodos de relajación intermedios, lo que produce sufrimiento fetal.

La forma habitual de administración consiste en añadir 5 unidades de oxitocina a 500 mL de solución salina, lo que produce una concentración de 10 mU/mL. Esta solución se infunde por vía intravenosa con la mayor precisión posible, preferiblemente mediante una bomba de infusión, a un ritmo inicial de 2 mU/min (0.2 mL/min). Si es necesario, se aumenta el ritmo de infusión en 2 mU/min cada 30 minutos, hasta conseguir el ritmo de contracciones deseado; lo ideal es conseguir una contracción cada 2-3 minutos que dure 45-60 segundos. Rara vez es necesario pasar de la dosis de 10 mU/min. La respuesta uterina puede aumentar incluso manteniendo la misma dosis, por lo que es necesario controlar de forma instrumental y clínica la frecuencia y la intensidad de las contracciones. También es imprescindible la vigilancia del estado del feto.

La oxitocina se puede utilizar, después de la expulsión de la placenta, para evitar o tratar una hemorragia atónica posparto, pero hay que emplear dosis mucho más altas que las de la inducción del parto. La inyección intravenosa rápida de

5-10 unidades de oxitocina produce una contracción tónica del útero, que es lo que se pretende en esta situación. Sin embargo, la oxitocina tiene un leve efecto relajante sobre el músculo liso de los vasos (lo contrario que la vasopresina), por lo que en estas dosis puede producir hipotensión, especialmente en las mujeres que han sangrado durante el parto.

También puede emplearse la oxitocina en el aborto incompleto, aunque no suele ser eficaz antes del quinto o sexto mes de embarazo.

Además del efecto estimulante del músculo uterino, la oxitocina estimula la contracción de los canales galactóforos de la mama después del parto, y se puede emplear, en forma de nebulización nasal, para estimular la secreción láctea.

Efectos secundarios

Las dos complicaciones más importantes de la administración de oxitocina es el sufrimiento fetal, por exceso de contracciones, y la rotura uterina, por la contracción intensa y mantenida del útero.

La rotura uterina es más frecuente en las mujeres multíparas, en las que ya se han sometido a cirugía uterina (p. ej., cesáreas), y en los casos en los que exista obstrucción mecánica del canal del parto, como en la placenta previa o en la desproporción pelvicocefálica. En todas estas circunstancias, la oxitocina está contraindicada.

Una indicación correcta, así como una vigilancia constante, clínica e instrumental, de la parturienta y el feto deben reducir al mínimo estas complicaciones.

Alcaloides del cornezuelo del centeno

Del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*), se extraen, además de la bromocriptina, diversos alcaloides derivados del ácido lisérgico, con potentes acciones sobre los sistemas nervioso y circulatorio. Los más importantes son la ergotoxina, la ergotamina y la ergobasina (también denominada ergonovina o ergometrina).

La ergotamina y su derivado, la dihidroergotamina, se utilizan en el tratamiento de la migraña (véase el Cap. 18).

La dihidroergotoxina, o hidergina, un derivado hidrogenado de la ergotoxina, tiene fundamentalmente una acción alfabloqueante sobre los vasos

intracraneales, y se utiliza en síndromes de insuficiencia vascular cerebral. Su efecto terapéutico es dudoso (véase el Cap. 26).

La ergobasina y su derivado, la metilergobasina, tienen una potente acción estimuladora sobre la musculatura uterina, pero carecen casi por completo de acción vasoconstrictora. El efecto estimulante sobre el útero se manifiesta en cualquier fase del embarazo, y es tan intenso que habitualmente produce una contracción continua del útero, lo que puede causar sufrimiento fetal o rotura uterina. Por esta razón, no se utiliza *nunca* durante el parto, sino sólo después del alumbramiento, para provocar la contracción del útero y evitar o tratar la hemorragia atónica posparto. Por lo tanto, antes de administrarla es preciso asegurarse de que se ha expulsado la placenta y de que no quedan restos placentarios en la cavidad uterina. La dosis es de 0.2-0.3 mg por vía intramuscular. Por vía intravenosa, puede producir hipertensión, por lo que esta vía se reserva para auténticas urgencias hemorrágicas. También se utiliza, por vía oral, en el tratamiento de otras hemorragias uterinas, como después de un legrado o de un aborto. Como efectos secundarios, puede producir náuseas y vómitos. Por precaución, no se recomienda su uso en casos de hipertensión, enfermedad coronaria, jaqueca o enfermedad de Raynaud.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas endógenas tienen importantes funciones fisiológicas relacionadas con el embarazo y el parto. La PGE₂ y la PGF_{2α} estimulan las contracciones uterinas durante el parto; la PGE₁ y la PGE₂ ablandan el cuello uterino, y la PGI₂ regula el flujo de sangre de la madre al feto y mantiene abierto el conducto arterial durante el embarazo.

En farmacología se utiliza la PGE₂ o dinoprostona; el carboprost, que es un derivado sintético de la PGF_{2α}; el gemeprost, que es un análogo de la PGE₁; y el misoprostol, que es un análogo de la PGE₁.

La dinoprostona y el gemeprost se utilizan, en forma de gel vaginal, para ablandar el cuello durante la fase de dilatación. El carboprost y el misoprostol se pueden utilizar para producir el vaciamiento uterino en cualquier fase del embarazo,

siempre que esta maniobra esté indicada, como, por ejemplo, si el feto es claramente inviable, hay muerte fetal o existe una mola hidatidiforme. El misoprostol se utiliza, junto con la mifepristona, en la provocación del aborto terapéutico (véase el Capítulo 44) hasta la novena semana de gestación. El carboprost también se puede utilizar, después del alumbramiento, para tratar la hemorragia atóxica posparto; no produce hipertensión, por lo que es preferible a la metilergobasina si la madre es hipertensa.

RELAJANTES DEL ÚTERO

Cuando se producen contracciones uterinas antes del final del embarazo, conviene frenarlas, sobre todo si se considera que el feto es todavía inviable. Existen diversos fármacos, denominados relajantes uterinos o tocolíticos, que, por distintos mecanismos, pueden frenar las contracciones uterinas.

Agonistas adrenérgicos β_2

La estimulación del sistema simpático inhibe la contractilidad del útero, al actuar sobre los receptores β_2 del músculo uterino. Por tanto, los adrenérgicos estimulantes β_2 , como la terbutalina o el

salbutamol, son capaces de inhibir las contracciones uterinas y se emplean en el parto prematuro. Pueden producir taquicardia materna o fetal.

La ritodrina es otro estimulante β_2 , que parece tener mayor selectividad sobre los receptores uterinos y produce menos taquicardia. Se utiliza inicialmente por vía intravenosa en infusión continua y, seguidamente, por vía oral.

Antagonistas del calcio

El nifedipino disminuye la contractilidad del útero y se puede utilizar en el parto prematuro. Su eficacia es escasa, y pueden aparecer los efectos secundarios descritos en el Capítulo 25.

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Debido al efecto estimulante de las prostaglandinas sobre el músculo uterino, el bloqueo de su síntesis mediante los AINE no selectivos (véase el Capítulo 57) puede frenar las contracciones uterinas prematuras. Con este fin suele emplearse la indometacina.

Antagonistas de la oxitocina

El atosibán es un fármaco capaz de bloquear los receptores de oxitocina del músculo uterino, y se puede utilizar en el parto prematuro.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

La administración intravenosa de oxitocina debe vigilarse permanentemente, monitorizando a la madre y al feto, y no abandonando nunca a la parturienta. Es muy importante administrar la dosis exacta, vigilando el funcionamiento de la bomba de infusión.

2.

La oxitocina está contraindicada en las multiparas, en las

mujeres que ya se han sometido a cirugía uterina y en los casos en los que existe una obstrucción en el canal del parto, como en la placenta previa y cuando existe una desproporción pelvicocefálica.

3.

La metilergobasina no se administra nunca antes del parto y la expulsión total de la placenta. La vía de administración habitual es la intra-

muscular. La vía intravenosa se reserva para auténticas urgencias (hemorragia atóxica posparto importante).

4.

Los inhibidores de las contracciones uterinas del grupo de los agonistas β_2 siempre producen taquicardia, tanto materna como fetal, por lo que conviene controlar la frecuencia cardíaca de la madre y del feto.

SECCIÓN X

Fármacos que afectan al medio interno

- 46 Diuréticos**
- 47 Agentes que afectan al volumen y a la composición de los líquidos corporales. Nutrición parental**

CAPÍTULO 46

Diuréticos

INTRODUCCIÓN, INDICACIONES HABITUALES

Los diuréticos son fármacos que aumentan la diuresis. Se emplean en aquellos síndromes que se acompañan de edemas o que precisan la reducción del volumen plasmático:

1. El síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis son síndromes en los que se produce retención de líquido con aparición de edemas.

2. En la hipertensión arterial, uno de los métodos para reducir la tensión arterial consiste en la disminución del volumen plasmático, de tal forma que el retorno venoso disminuye discretamente y, como consecuencia, también lo hace el gas cardíaco.

La insuficiencia renal aguda es otro síndrome en el que se emplean los diuréticos, para diferenciarla de la insuficiencia prerrenal o funcional. En el primer caso, la administración de diuréticos no aumenta la diuresis; sin embargo, si el paciente presenta una insuficiencia renal funcional o insuficiencia prerrenal (el riñón es todavía competente, pero no hay suficiente flujo plasmático renal), el diurético si aumentará la diuresis. Esta diferenciación tiene importancia porque el enfoque terapéutico en cada caso es distinto.

Además, pueden ser útiles en la transformación de una insuficiencia renal aguda «oligúrica» en «no oligúrica». Cuando el paciente sufre insufi-

ciencia renal aguda orgánica (necrosis tubular), se intenta conservar la diuresis para retrasar la depuración extrarrenal (diálisis). Si la diuresis se mantiene, la urea, la creatinina y el potasio se elevarán con más lentitud, llegando incluso a estabilizarse. Además, permite administrar líquidos al paciente (nutrición parenteral, sangre, etc.) sin causarle hipervolemia por un balance hídrico muy positivo.

Los diuréticos se clasifican, en función de su mecanismo de acción, en osmóticos y no osmóticos. En la Figura 46-1 se indican los puntos de acción de cada uno de ellos, y en el Cuadro 46-1 se presenta su dosificación habitual.

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Son sustancias osmóticamente activas que se filtran en el glomérulo, pero no se reabsorben en el túbulo. Al aumentar la osmolaridad del líquido tubular, no permiten la reabsorción de agua, con lo que incrementan la diuresis. Facilitan también la pérdida de sodio. Concretamente, los diuréticos osmóticos se emplean para producir deshidratación cerebral, bien para la manipulación quirúrgica bien para el tratamiento de la hipertensión intracranal.

La glucosa hipertónica se comporta también como un diurético osmótico; sin embargo, el más utilizado es el manitol, que se presenta al 10 y al 20 % en envases de 250 mL de suero.

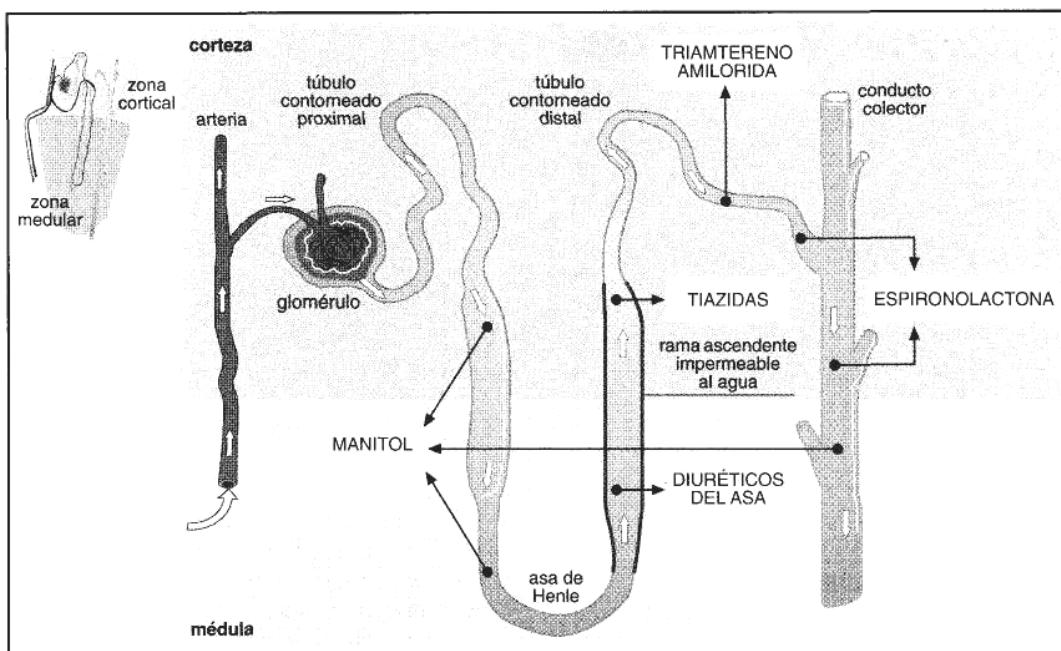


Fig. 46-1. Puntos de acción de los diuréticos.

El manitol es un diurético utilizado en situaciones agudas y durante períodos cortos. Es útil para forzar la diuresis en la insuficiencia renal. Se utiliza también en la hipertensión intracraneal para producir deshidratación intracelular, con el fin de disminuir el volumen del cerebro y, por tanto, la presión. Se administra cuando existe riesgo de herniación de las amígdalas cerebrales y en el traumatismo craneoencefálico, preferiblemente con monitorización continua de la presión intracraneal. En neurocirugía, la disminución del volumen del cerebro facilita la manipulación quirúrgica. La deshidratación cerebral se debe también a su acción osmótica, mediante la cual el agua se transporta desde el espacio intracelular al extracelular. Por esta misma razón, antes de producir su efecto diurético causa hipervolemia, por lo que está relativamente contraindicado en la insuficiencia cardíaca, ya que puede favorecer el edema pulmonar.

Con este fármaco es frecuente el fenómeno de rebote, es decir, el incremento del edema cerebral al penetrar el manitol, en un segundo tiempo, en el espacio intracelular, con el consiguiente arras-

tre de líquido al interior de las células. Dependiendo de las dosis, puede producir hiponatremia junto a la expansión del espacio extracelular, o deshidratación e hipernatremia y acidosis. Su empleo durante más de 2 ó 3 días es de dudosa utilidad y elevado riesgo.

DIURÉTICOS NO OSMÓTICOS

Diuréticos que actúan en el asa de Henle (diuréticos de asa)

Se denominan también de alto rendimiento. La furosemida, el ácido etacrilico, la bumetanida y la torasemida son los diuréticos más potentes de que se dispone. Todos ellos actúan en la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo la reabsorción de sodio. En el túbulo, el sodio aumenta y retiene el agua para mantener invariable la osmolaridad. Como consecuencia, se produce un aumento de la eliminación de agua.

La furosemida se emplea mucho más que los otros, generalmente por vía intravenosa, en cua-

Cuadro 46-1**DOSIFICACIÓN HABITUAL DE LOS DIURÉTICOS**

	NOMBRE FARMACOLÓGICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS
OSMÓTICOS	Manitol	Manitol (10-20%)	0.25-0.5 g/kg/6 h IV
NO OSMÓTICOS			
Del asa	Furosemida Ácido etacrínico Bumetanida Torasemida	(Seguril)® (Edecrin)® (Fordiuran)® (Dilutol)®	20 mg/12-24 h oral o IV 50 mg/24 h oral 1 mg/6 h oral 5 mg/24 h oral
Tiazidas	Clortalidona Hidroclorotiazida Indapamida Xipamida	(Higrotona)® (Esidrex)® (Indapamida)® (Diurex)®	50 mg/24 h oral 50 mg/24 h oral 2.5 mg/24 h oral 20 mg/24 h oral
Ahorreadores de K	Espironolactona Canreonato Amilorida Triamtereno Amilorida + hidroclorotiazida	(Aldactone)® (Soludactone)® (Modamide)® (Urocaudal)® (Ameride)®	50-100 mg/24 h oral 200 mg/24 h IV 5-10 mg/24 h oral 100 mg/24 h oral 5 + 50 mg/24 h oral

dros graves como el edema agudo de pulmón, para reducir el volumen plasmático con rapidez.

Como reacciones adversas de todos ellos hay que citar la hipopotasemia, que precisa la administración de suplementos de cloruro potásico. Si las dosis de furosemida son bajas, pueden suministrarse alimentos con alto contenido en potasio; pero si las dosis son superiores, se añadirá glucocionato potásico o cloruro potásico por vía oral o intravenosa. Es preciso recordar que la furosemida y otros diuréticos de este grupo se emplean en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca junto con la digoxina, y que la hipopotasemia que produce el primero puede facilitar la intoxicación digitalica o agravarla.

Pueden producir alcalosis hipoclorémica, porque hacen que se pierda más cloruro que bicarbonato; también pueden causar hiperglucemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Si las dosis son altas, el paciente puede presentar hipovolemia por excesiva pérdida de líquido. También puede cau-

sar hiponatremia por dilución, cuando son tratamientos prolongados y el paciente mantiene una estricta dieta de restricción de sodio.

Las dosis habituales de furosemida son de 40 mg por vía oral en intervalos muy variables. Se puede llegar a dosis de hasta 250 mg, por vía intravenosa, cada 6 horas.

La bumetanida es un diurético similar a la furosemida; la torasemida es también muy semejante pero de acción más prolongada.

El ácido etacrínico sólo se emplea en pacientes alérgicos a otros diuréticos, porque suele producir ototoxicidad e intolerancia gástrica.

Diuréticos que actúan en el túbulo distal

Este grupo, también denominado de bajo rendimiento, está compuesto por el grupo de las tiazidas, especialmente la clorotiazida y la clortalidona, que son los diuréticos más empleados de este grupo. La metolazona, la indapamida y la xipamida son de uso restringido.

Actúan inhibiendo la reabsorción de sodio en la porción proximal del túbulo distal y, como consecuencia, aumentan el volumen de orina. Producen más hipopotasemia que los diuréticos del asa.

Como éstos, también pueden producir hipoclorremia, hiperuricemia e hiperglucemias, aunque de escasa importancia. Entre otros efectos secundarios destaca la aparición de reacciones alérgicas en la piel. También pueden causar hiponatremia por dilución.

Los fármacos de este grupo son menos eficaces que los del grupo precedente, por lo que generalmente se emplean en el tratamiento de mantenimiento.

Diuréticos ahorradores de potasio

Espironolactona

Es un antagonista competitivo de la aldosterona. Bloquea la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Al no producirse intercambio entre el Na^+ y el K^+ , aparece hipertotasemia. Su eficacia está en relación directa con el grado de hiperaldoste-

ronismo que presente el paciente. Se emplea por tanto en esos casos, fundamentalmente en la cirrosis, aunque también es útil en la insuficiencia cardíaca muy avanzada, en la que también se produce un apreciable aumento de la aldosterona.

Está contraindicada en la insuficiencia renal, porque o bien no tiene efecto, o si lo tiene, produce hipertotasemia, por sumarse el efecto del diurético a la disminución de la eliminación de potasio debida a la insuficiencia renal.

Para que pueda apreciarse su efecto, ha de transcurrir al menos una semana.

El canreónato es el preparado soluble para su administración por vía intravenosa.

Triamtereno y amilorida

Con independencia de la presencia de aldosterona, bloquean los canales de sodio. Por lo tanto, impiden la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ . Son de escasa potencia.

La hipertotasemia es el efecto adverso más relevante. Para evitarlo, suelen asociarse amilorida e hidroclorotiazida, que produce hipototasemia. De este modo, los efectos se contrarrestan.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1. La furosemida y el resto de los diuréticos del asa se emplean en casos agudos o graves; los demás diuréticos se utilizan para el tratamiento de mantenimiento.
2. El manitol se usa más en la hipertensión intracraneal y para forzar la diuresis en pacientes con insuficiencia renal prerrenal.
3. En el tratamiento de mantenimiento, si se evita administrar la dosis durante la tarde, no se alterará el descanso del paciente.
4. Conviene advertir al enfermo de que debe pesarse frecuentemente. La reducción de peso es un indicador directo de la pérdida de líquido. Asimismo, es preciso controlar frecuentemente la tensión arterial y los niveles de electrolitos (potasio, sodio).
5. En los enfermos en estado crítico, se considera oligo-
- nuria a la reducción de la diuresis por debajo de 0.5 mL/min. En este supuesto será preciso analizar la causa e iniciar el tratamiento.
6. Las posibles hiperglucemias e hiperuricemias provocadas por los diuréticos se detectan con análisis periódicos, sobre todo en el caso de los pacientes diabéticos.
7. La hipopotasemia producida por los diuréticos alcanza una particular importancia cuando el enfermo está recibiendo digoxina. El control del potasio debe ser más frecuente.
8. La complicación más habitual de los diuréticos del asa y del túbulo distales es la hipopotasemia. Con este tipo de diuréticos debe administrarse potasio por vía intravenosa u oral.
9. La ingestión de alimentos ricos en potasio (zumos, frutos secos, plátanos) puede ser suficiente para evitar la hipopotasemia.
10. Con los diuréticos ahorradores de potasio, también deberán controlarse los niveles plasmáticos de potasio, porque puede producirse hipopotasemia. Algunos fármacos de este grupo se asocian a diuréticos que eliminan potasio, de forma que los niveles plasmáticos del mismo no se modifican apreciablemente (tiazidas con amilorida).
11. Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados en la insuficiencia renal. Cuando se produzca una elevación progresiva de la urea y la creatinina se suprimirán o se sustituirán por diuréticos de otra clase.
12. Los diuréticos osmóticos pueden causar trastornos hidroelectrolíticos, riesgo de insuficiencia cardíaca y, sobre todo, fenómeno de rebote.

Agentes que afectan al volumen y a la composición de los líquidos corporales.

Nutrición parenteral

INTRODUCCIÓN

Estos agentes se emplean para la reposición del volumen de agua corporal, del volumen plasmático o de solutos como el sodio, el potasio y otros electrolitos.

La cantidad de agua del organismo se mantiene estable por el equilibrio entre las pérdidas (renales, sudor, etc.) y los ingresos. En este sentido, la capacidad de conservación de agua por el riñón y el mecanismo de la sed son dos elementos clave para la regulación del agua corporal.

La distribución del agua en los compartimientos extracelular e intracelular se establece por el mantenimiento del equilibrio osmótico.

Por último, el volumen plasmático se conserva por la acción de las presiones hidrostática y coloidosmótica del capilar y del tejido (Fig. 47-1). La presión hidrostática capilar (PHC) es la que produce la salida del líquido del interior del vaso, y su valor no supera los 15 mm Hg. Esta fuerza tiende a expulsar el líquido a través de la pared de los capilares hacia el espacio intersticial. Sin embargo, la presión coloidosmótica o presión oncótica del plasma (POP) tiende a retener el líquido dentro del vaso, por la presión osmótica que ejercen las proteínas plasmáticas. La presión alcanzada en un paciente con proteínas plasmáticas normales es de 25 mm Hg. El efecto resultante es que el líquido plasmático tiende a mantenerse en el vaso sin salir al intersticio.

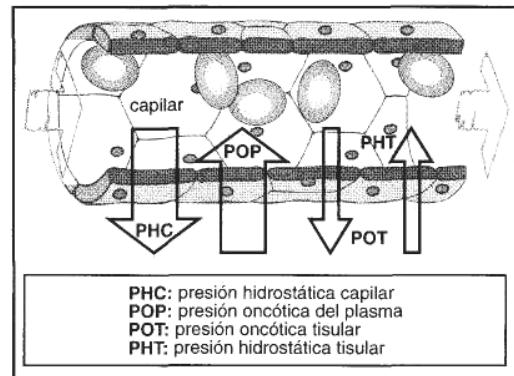


Fig. 47-1. Equilibrio de presiones a través de la pared del capilar.

En el tejido, también se crean presiones semejantes, pero menores, de forma que influyen poco en el resultado final.

Para la reposición de volumen pueden emplearse soluciones que tienen poder osmótico (coloides) o sustancias que no le tienen (no coloides). En 2004, un metaanálisis que agrupaba casi 7000 pacientes no encontró diferencias en cuanto a la mortalidad entre el grupo a quien se repuso volumen con cristaloides y el grupo que recibió albúmina. La controversia se mantiene. A continuación se describen las particularidades de cada tipo.

SOLUCIONES COLOIDES

Estos productos se emplean cuando se precisa una rápida reposición del volumen intravascular, por ejemplo, en los pacientes en shock hipovolémico o que necesitan un incremento del retorno venoso, de la precarga, para aumentar el gasto cardíaco. Al mantener o elevar la presión coloidosmótica, aumenta el volumen intravascular. Se denominan también agentes expansores del plasma o del volumen plasmático, y se dividen a su vez en naturales o artificiales.

Naturales: derivados de la sangre

La primera sustancia natural coloide es la sangre. Sin embargo, ésta sólo se emplea para la reposición cuando la pérdida del volumen ha sido hemática.

Si, por decantación, se separan los elementos formes, se obtiene el plasma con el contenido normal de albúmina y globulinas (12 g/dL). La administración de plasma hace que el volumen administrado quede retenido dentro del vaso, sin extravasación al intersticio. Esto permite una reposición más eficaz de la volemia con menor cantidad de líquido perfundido. El plasma fresco se emplea también para la reposición de factores de la coagulación. Sin embargo, plantea el riesgo de

la transmisión de virus, como el de la hepatitis y el VIH.

Por medio de un proceso industrial, del plasma se obtiene la albúmina humana, que se presenta en frascos de 50 mL, al 20 %. Cada frasco aporta 10 g de albúmina. Con este preparado, el riesgo de transmisión de infecciones desaparece, pero es muy caro. Suele emplearse junto con soluciones electrolíticas no coloides, como el suero salino normal o Ringer lactato, con la misma finalidad que el plasma.

Tras la separación del plasma de la sangre, se obtienen los concentrados de elementos formes. La tendencia actual en los pacientes en situación crítica es reponer las pérdidas hemáticas con concentrados de hematíes; y el volumen plasmático, con coloides o soluciones electrolíticas no coloides. De esta forma se administra lo necesario más selectivamente: expansores del volumen, cuando hay hipovolemia, y concentrado de hematíes, cuando el hematocrito ha descendido.

Artificiales

En la actualidad, dada la dificultad de obtención del plasma, se emplean sustancias coloides artificiales (Cuadro 47-1). Las más utilizadas son los dextranos, el hidroxietilalmidón y las gelatinas.

Cuadro 47-1

COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES COLOIDES ARTIFICIALES

COLOIDES ARTERIALES	Na ⁺ mEq/L	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	PM
Hemoce 3.5% [®] (gelatina; 35 g/L)	145	5.1	145	12.5	35 000
Voluven [®] y Elohes 6% [®] (hidroxietilalmidón; 60 g/L)	154		154		200 000 450 000
Macrodex [®] (dextrano 70; 100 g/L)	154		154		70 000
Rheomacrodex [®] (dextrano 40; 100 g/L)	154		154		40 000

Dextranos

Son polisacáridos con un peso molecular medio de 40 000 (dextrano 40) y de 70 000 (dextrano 70). Las soluciones llevan 6 g de dextrano por cada 100 mL (6 %), y se presentan en frascos de 500 mL. Esta molécula tiene poder osmótico, de forma que retiene el líquido dentro del vaso, y aumenta la volemia.

Por encima de 1000 mL, la solución de dextrano no puede producir insuficiencia renal.

Los dextranos pueden causar reacciones alérgicas y son, además, antiagregantes plaquetarios. Este efecto favorece la producción de hemorragias.

Gelatinas

Son polipéptidos de menor peso molecular que los anteriores. Su efecto es menos intenso, por su menor poder coloidosmótico. Tienen una semivida corta, ya que su eliminación renal es más rápida. No son antiagregantes plaquetarios.

Hidroxietilalmidón

Su peso molecular medio es siete veces mayor que el de los dextranos. Se comercializa al 6 %. En la actualidad, es el producto que ofrece más seguridad. Su potencia expansora es semejante a la de los dextranos, pero su semivida es más larga, por lo que sus efectos son prolongados. Tiene el mismo efecto antiagregante plaquetario que los dextranos. Parece que produce menos reacciones alérgicas y no causa insuficiencia renal.

Todas estas sustancias coloides pueden producir una sobrecarga de volumen si se emplean de forma inapropiada. Además, todas tienen mayor poder coloidosmótico que la albúmina al 5 %.

Como se ha señalado, el empleo de sustancias coloides o no coloides para la reposición del volumen ha suscitado una controversia todavía no resuelta. En principio, una postura razonable consiste en emplear sustancias coloides sintéticas para la reposición inicial de volumen en pacientes con hipovolemia grave. Cuando hay hipovolemia e hipotensión, 1000 mL pueden ser coloides. Esto permite reponer el volumen intravascular más rápidamente. Después, se continuará con soluciones no coloides.

SOLUCIONES CRISTALOIDES O

NO COLOIDES

Este grupo de sueros se divide también en dos subgrupos: las soluciones cristaloides electrolíticas y las no electrolíticas.

Soluciones electrolíticas (Cuadro 47-2)

Suero salino al 0.9 %, o suero salino normal o fisiológico

Contiene 154 mEq/L de Na⁺ y Cr, una concentración parecida a la del plasma; aunque sobre todo en el Cr es más elevada. Es una de las soluciones más utilizadas para la reposición de volumen y la rehidratación de los enfermos. Su osmolaridad es semejante a la del plasma: 300 mosm/L.

Solución de Ringer lactato

Contiene alrededor de 130 mEq/L de Na⁺ y 110 de Cl⁻. Es una composición más fisiológica, también con una osmolaridad igual a la del plasma y con menor riesgo de producir hipercloremia. Se utiliza con la misma finalidad que la solución anterior.

Suero salino al 0.45 %

Se denomina solución hiposalina, y tiene la mitad de concentración de Na⁺ y Cl⁻. Por tanto, su osmolaridad es también la mitad de la del plasma. Sólo se emplea cuando el paciente presenta deshidratación con hiperosmolaridad (estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico). Con un mayor aporte de agua que de electrólitos, consigue reducir la osmolaridad plasmática.

Plantea el riesgo, si se administra en grandes cantidades, de producir hemólisis por hipoosmolaridad.

Suero glucosalino

Es el suero salino normal, pero con la adición de dextrosa o glucosa al 5 %. Su osmolaridad es aproximadamente el doble que la del plasma. Sin embargo, cuando se administra, la glucosa se metaboliza rápidamente por acción de la insulina, y la osmolaridad se reduce.

Suero glucohiposalino

Semejante al anterior, es una solución de dextrosa al 5 %, pero con suero salino al 0.2 %. Su os-

Cuadro 47-2**COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES CRISTALOIDES**

Cristaloides	Glucosa (g/L)	Na^+ (mEq/L)	K^+	Cl^-	Ca^{2+}	CO_3H^-	Calorías	Osmolaridad (mOsm/L)	Consideraciones
Salino fisiológico, al 0.9 %	154			154			308		— Expansor del volumen — Reposición de agua y sal
Salino al 0.45 % (hiposalino) res	77			77			154		— Aporta agua libre en estados hiperosmolares
Salino al 3 %	513			513			1026		— Hiponatremia sintomática
Salino al 20 %	3420			3420			6840		— Sólo preparado en ampollas de 10 mL = 34 mEq
Ringer lactato para	130	4	109	3	28	lactato	274		— Expansor de volumen similar al plasma, reposición de volumen
Dextrosa al 5 %	50						200	278	— Isotónico — Proporciona agua libre para reponer pérdidas de agua
al 10 %	100						400	556	— Hipertónica; sólo para nutrición parenteral
al 20 %	200						800	1112	— Hipertónica; sólo para nutrición parenteral
al 30 %	300						1200	1168	— Hipertónica; sólo para nutrición parenteral
al 40 %	400						1600	2224	— Hipertónica; sólo para nutrición parenteral
Dextrosa al 5 % + 50 salino al 0.2 % (glucohiposalino)	34			34			200	350	— Isotónico — Reposición de agua, Na^+ , Cl^- y calorías
Dextrosa al 5 % + 50 salino al 0.9 % (glucosalino)	154			154			200	586	— Hipertónico

molaridad es discretamente mayor que la del plasma, que disminuye como en el caso anterior.

Cloruro sódico hipertónico (20 %)

Es un preparado comercializado en ampollas de 10 mL. Cada una contiene 34 mEq de Na^+ . Se emplea en hiponatremias sintomáticas, pero sobre

todo como aditivo en las soluciones de nutrición parenteral para reponer las pérdidas de Na^+ del paciente.

Bicarbonato sódico

Se emplea en concentración 1 M (1 mEq de bicarbonato/mL) y 1/6 M. Se comercializa en ampo-

lías de 10 mL y en sueros de 250 mL. Sólo se utiliza en las acidosis metabólicas graves.

Cloruro potásico

El K^+ es un electrólito indispensable, que se elimina por vía renal. Si el paciente no lo ingiere en cantidades adecuadas, debe reponerse por vía intravenosa. Sin embargo, su administración es muy peligrosa: la inyección intravenosa de 10 mEq, en embolada, causará una parada cardíaca. Esto se debe a que los niveles plasmáticos de potasio se elevan bruscamente e interfieren en la actividad eléctrica normal del corazón. Por consiguiente, la administración de potasio debe hacerse diluyendo la ampolla en un suero de 250 ó 500 mL, y perfundiéndolo lentamente. Si el paciente presenta hipopotasemia, podrá llegar a perfundir hasta 40 mEq/h. Sin embargo, esto es peligroso y generalmente no hay que llegar a dosis horarias tan elevadas: la hipopotasemia es una urgencia relativa. Sólo en presencia de arritmias ventriculares o cuando el paciente está digitalizado, la reposición de potasio deberá hacerse con más rapidez. No sueLEN ser necesarios más de 10 mEq/h.

Debe recordarse que la perfusión de dextrosa favorece la entrada de potasio al interior de la célula, lo que reduce los niveles plasmáticos.

El cloruro potásico produce flebitis, por lo que se debe administrar por un catéter central, situado en una vena intratorácica de grueso calibre (la cava superior, por ejemplo) para evitar este efecto adverso. No obstante, si la concentración no es superior a 10 mEq de C1K en 500 mL de dextrosa al 5 %, puede perfundirse por una vena periférica.

Hay varias concentraciones comercializadas. En el hospital, deberá emplearse una única preparación, lo que reduce el riesgo de errores en la preparación. Por ejemplo, una elección adecuada puede ser la que presenta, en cada ampolla de 2 mL, 10 mEq de C1K.

Cloruro calcico

Viene preparado en ampollas de 10 mL al 10 %. Esto supone 8 mmoles de Ca^{2+} por ampolla. Se emplea para el tratamiento de las hipocalcemias. La administración intravenosa de este electrólito tiene efecto inotrópico, aunque sólo excepcio-

nalmente se emplea con este fin. Por otra parte, puede causar arritmias graves, sobre todo en pacientes digitalizados. Debe infundirse lentamente; sin embargo, es más seguro el empleo del gluconato cálcico (el calcio se disocia del gluconato en el hígado y sale al plasma gradualmente).

El calcio se emplea también para contrarrestar el efecto cardiotóxico de la hipertotasemia.

Cuando es necesaria una politransfusión, se aporta calcio para neutralizar la acción del citrato, que se usa como anticoagulante en la conservación de la sangre. Precisamente, el citrato bloquea el calcio (factor IV de la coagulación) y, de este modo, mantiene anticoagulada la sangre en las bolsas. Cuando la cantidad de sangre transfundida es pequeña (1000-1500 mL), no es preciso añadir calcio.

Otros electrólitos

Los oligoelementos, los fosfatos y el magnesio se emplean sobre todo en nutrición parenteral, aunque el último tiene propiedades antiarrítmicas, como ya se ha señalado en el Capítulo 24.

Soluciones no electrolíticas

Todas las soluciones que se incluyen en este grupo no pueden emplearse para la reposición rápida de volumen, porque la glucosa se metaboliza con rapidez y se redistribuye, por lo que no se retiene en el vaso; sin embargo, las soluciones con CINA y los coloides permanecen tiempo en el interior del vaso, lo que corrige la hipovolemia más rápidamente.

Entre todas las soluciones no electrolíticas, la dextrosa o glucosa al 5 % es la más utilizada. Aporta 25 g de glucosa por cada 500 mL. Se emplea alternándola con solución de Ringer o salina normal, para la rehidratación o el mantenimiento de pacientes postoperatorios o que no pueden ingerir líquidos con normalidad.

La glucosa aportada se metaboliza por medio de insulina, quedando el agua libre. Esto no ocurre con las soluciones electrolíticas, como ya se ha mencionado.

Esta concentración produce una osmolaridad de 300 mOsm/L, semejante a la del plasma, por lo que esta solución puede administrarse por una vía venosa periférica sin producir flebitis.

Las dextrosas hipertónicas (al 10, 20, 30, 40 y 50 %) se emplean en nutrición parenteral para aportar calorías en forma de glucosa. Tienen el inconveniente de que son sustancias hiperosmolas, e incrementan la osmolaridad proporcionalmente a su concentración. Por ejemplo, la dextrosa al 50 % es 10 veces más hiperosmolar que al 5 %, es decir, la osmolaridad es aproximadamente de 3000 mOsml/L. Por tanto, todas ellas producen una importante flebitis, por lo que siempre deben perfundirse a través de un catéter central. La sobrecarga de glucosa puede causar hiperglucemia, por lo que puede ser necesario el empleo de insulina. De lo contrario, se producirían glucosurias y la consiguiente poliuria, deshidratación y pérdida de glucosa, es decir, el sustrato para obtener aporte calórico.

Como ya se ha comentado, en las dextrosas hipertónicas deben añadirse suplementos de potasio, porque tienden a producir hipopotasemia, al favorecer la glucosa el paso de K⁺ al interior de la célula, sobre todo en presencia de insulina.

NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral es un procedimiento muy útil para el soporte nutricional de los enfermos. En la actualidad, es una práctica habitual. Sin embargo, para su aplicación no sólo es necesario conocer la técnica, sino también sus indicaciones concretas y las complicaciones que pueda ocasionar.

Indicaciones

En general, el enfermo grave sufre una agresión sobre su organismo causada, por ejemplo, por una intervención mayor, una sepsis grave o un politraumatismo.

Como consecuencia, se ponen en marcha mecanismos defensivos (hormonales) para la obtención inmediata de energía. Así, se produce un aumento de la producción de glucocorticoides, glucagón, adrenalina y noradrenalina. La consecuencia sobre el metabolismo es que las proteínas, o mejor, los aminoácidos, se transforman en glucosa para producir calorías. Este mecanismo de respuesta a la lesión, o a la enfermedad, se denomina catabolismo proteico, porque las proteí-

nas se destruyen para aportar energía. La consecuencia de este fenómeno es la pérdida de la cantidad necesaria de aminoácidos para formar sustancias plásticas (proteínas), destinadas a la reparación tisular, la actividad leucocitaria o la producción de inmunoglobulinas.

Por tanto, todos los pacientes afectados de una enfermedad grave van a sufrir una rápida desnutrición. Si al mismo tiempo la vía digestiva no puede emplearse por la propia enfermedad, o no es suficiente para nutrir adecuadamente al enfermo, deberá aplicarse la nutrición parenteral.

Los pacientes recién operados, sobre todo los de cirugía abdominal, o con traumatismos, y los enfermos con trastornos de malabsorción, peritonitis, síndrome de intestino corto o pancreatitis deben ser tratados con esta técnica.

En otras circunstancias, además del soporte nutricional, el reposo intestinal puede curar o mejorar la propia enfermedad, como sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) o las fistulas intestinales, que se cierran con este procedimiento sin necesidad de recurrir a la cirugía.

Objetivo

Con la nutrición parenteral se pretende frenar el catabolismo proteico y nutrir al paciente. Por tanto, se aportan aminoácidos libres y la cantidad necesaria de calorías para que el organismo pueda metabolizar los aminoácidos y producir las proteínas que precisa.

Técnica

Consiste en introducir a través de un catéter venoso los elementos nutritivos necesarios, en forma de glucosa y lípidos (como fuente calórica), aminoácidos (como sustancias plásticas para la reparación tisular, producción de inmunoglobulinas, leucocitos, albúmina, etc.), electrólitos y vitaminas (Cuadro 47-3).

Aminoácidos

La cantidad de aminoácidos que debe administrarse cada día se expresa en gramos de nitrógeno. Dependiendo del grado de catabolismo proteico, se aportan entre 11 y 18 g al día, que

corresponden a 70 y 120 g de aminoácidos, respectivamente (factor de conversión entre gramos de nitrógeno y gramos de aminoácidos = 6.25). Aproximadamente, equivale a 1.2-1.5 g de aminoácidos por kilogramo de peso, que son las cantidades que el organismo puede metabolizar.

La soluciones disponibles son muy variadas, y se adaptan a diferentes necesidades. Las más habituales contienen aminoácidos esenciales y no esenciales al 50 %. Son hipertónicas, con una osmolaridad en torno a los 800 mOsm/L. Por ello, deben perfundirse a través de un catéter central para evitar la flebitis por hiperosmolaridad.

Calorías

El gasto energético basal (en reposo) se calcula multiplicando por 25 el peso en kilos. Si el enfermo desarrolla actividad física, es necesario incrementar el aporte de calorías.

Por otra parte, para que los aminoácidos administrados se transformen en proteínas, es decir, para conseguir anabolismo, deben aportarse en torno a 120 calorías por gramo de nitrógeno.

El 40-50 % de las calorías se aporta en forma de glucosa y el resto en forma de grasa. La gluco-

sa que se administra es hipertónica (20, 30 ó 40 %), según el margen de aporte de agua posible para cada paciente.

Hasta el momento, los lípidos que se empleaban eran exclusivamente triglicéridos de cadena larga. El preparado utilizado es el Intralipid® al 10 ó 20 %.

Se trata de aceite de soja emulsionado con la lecitina de la yema del huevo. Al estar emulsionado, no forma gotas de aceite, sino micelas o partículas de tamaño muy pequeño que no producen embolia pulmonar grasa. Por otra parte, la tolerancia a este preparado es buena y su osmolaridad equivale a la del plasma, por lo que no produce flebitis si se perfunde por vía periférica. Sin embargo, su uso se ha relacionado con disfunción fagocitaria del sistema reticuloendotelial (SRE). Por ello, en la actualidad se emplea más la asociación de triglicéridos de cadena media y de cadena larga (Lipofundina®); el uso de este preparado no parece interferir en el SRE.

Aditivos

A los principios inmediatos se añaden las cantidades diarias que se precisen, según las pérdidas,

Cuadro 47-3

NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN INDIVIDUO ADULTO DE 70 kg (con mínimo catabolismo proteico)

CÁLCULO DIARIO

$$\text{Gasto energético: } 25 \times 70 \text{ kg} = 1750 \text{ cal}$$

$$\text{Aporte calórico: } 40 \% \text{ de lípidos: } 750 \text{ cal} = 750 : 9 \text{ cal/g} = 83 \text{ g}$$

$$60 \% \text{ de glúcidos: } 1000 \text{ cal} = 1000 : 4 \text{ cal/g} = 250 \text{ g}$$

PREPARACIÓN

Solución de aminoácidos 8.5 %	1000 mL = 85 g de aminoácidos = 85:6.25 = 13.6 g de nitrógeno
Lípidos 20 %	450 mL
Dextrosa 20 %	1250 mL
Volumen total	2665 mL

ADITIVOS

ClNa-100 mEq

ClK-60-90 mEq

Ca-10 mmol

P-40 mmol

Oligoelementos

Vitaminas

de sodio, potasio, calcio, fósforo y oligoelementos, así como de vitaminas.

Preparación de la solución parenteral

En el Cuadro 47.3 se indican los componentes y las cantidades diarias necesarias de nutrición parenteral para un individuo adulto de 70 kg de peso, con escaso catabolismo.

Todos estos elementos se preparan en condiciones estériles, en bolsas o frascos, para su perfusión intravenosa continua a lo largo de las 24 horas.

Se recomienda perfundir los lípidos por separado, ya que los lípidos emulsionados tienen un aspecto lechoso y pueden enmascarar posibles precipitaciones de electrolitos, por ejemplo, el calcio.

La solución de nutrición parenteral obtenida tiene el inconveniente de ser hipertónica (tanto la solución de dextrosa como la de aminoácidos son hiperosmolares), por lo que es preciso perfundirla a través de una vía central para evitar la aparición de flebitis. Sin embargo, los lípidos pueden perfundirse por vía periférica, como ya se ha indicado anteriormente.

El catéter se introduce generalmente por la vena subclavia o la yugular interna, situando el extremo distal en la cava superior. Debe procurarse que este catéter se emplee exclusivamente para perfundir la nutrición, lo que evita las manipulacio-

nes que se ocasionan con los cambios de sueros y la administración de fármacos, que pueden facilitar la aparición de una infección, la complicación más temida.

Complicaciones

Debe recordarse que la principal complicación de carácter grave, incluso mortal, es la sepsis por infección del catéter, por lo que los cuidados de la vía deben ser rigurosos.

Si se produce fiebre, se retirará el catéter, se tomarán muestras para cultivos y se administrarán antibióticos si fuera preciso. El estafilococo, la candida y los bacilos gramnegativos son los gérmenes más frecuentemente involucrados. Otras complicaciones que derivan de los riesgos de la colocación del catéter son el neumotórax y la trombosis venosa. Por último, las complicaciones metabólicas, derivadas directamente de la solución de nutrición parenteral, se deben generalmente a la falta de control periódico del estado hidroelectrolítico.

La hiperglucemía es frecuente y se controla fácilmente con insulina. La hipopotasemia y otros trastornos electrolíticos también son fácilmente subsanables.

Hay que insistir en que la nutrición parenteral debe ser realizada por un equipo de médicos y enfermeras entrenados para obtener el máximo rendimiento de este procedimiento con los mínimos riesgos.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los sueros son, por sí mismos, un tratamiento eficaz y sirven, además, como vehículo para la administración de otros fármacos. Por ejemplo, reponen las pérdidas de líquido y sirven de transporte para la perfusión de numerosos fármacos.

2.

Los sueros más parecidos a la composición extracelular son el Ringer lactato y el suero salino fisiológico o al 0.9 %, aunque éste puede causar hipercloremia si se perfunde en cantidades importantes.

3.

El aporte de calorías se rea-

liza por medio de las dextrosas hipertónicas. Sin embargo, la dextrosa al 5 % provee de agua al organismo. Esto se debe a que la dextrosa se metaboliza rápidamente, quedando el agua libre.

4.

El suero salino al 0.45 % se reserva de forma exclusiva

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

para rehidratar a pacientes en coma hiperosmolar no cetoídico. Su osmolaridad es de unos 150 mOsm, por lo que se aporta también agua libre.

5.

No hay que olvidar que el aporte de suero salino hipertónico (al 3 %) sólo está justificado en las hiponatremias sintomáticas. Las ampollas al 20 % sólo se emplean como aditivos en la nutrición parenteral.

6.

Es necesario recordar que el potasio no se puede administrar en embolada. Debe perfundirse disuelto en suero salino fisiológico o dextrosa. Además, la perfusión del suero no debe hacerse con rapidez, si no que debe durar varias horas. Una dosis más que adecuada es la de 10 mEq/h. Esto significaría administrar 240 mEq/día, cantidad generalmente excesiva. Pero si la hipopotasemia es grave, pueden llegarse a perfundir hasta 40 mEq/h. El riesgo está en que se produzca una elevación brusca del potasio plasmático.

7.

El suero glucosalino tiene una osmolaridad que duplica la del plasma, pero la glucosa se metaboliza con rapidez en presencia de insulina. Tan-
to el suero glucosalino como el glucohiposalino aportan Na^+ , Cl^- , calorías en forma de glucosa y agua. Son sueros

muy utilizados para la reposición de estos elementos.

8.

El aporte de sustancias coloides, ya sean naturales o artificiales, se reserva para la reposición rápida de la volemia, generalmente en la hipovolemia por hemorragia o politraumatismo. Con la administración de plasma existe el riesgo de transmisión de virus de la hepatitis, lo que no sucede con la albúmina. En ambos casos, tanto la obtención como el coste son gravosos.

9.

Los elementos formes no son coloides. Están fuera del objetivo de este capítulo. Es preciso recordar que la tendencia actual consiste en reponer con plasma o con suero salino o coloides artificiales las pérdidas plasmáticas, y administrar concentrados de hematíes, cuando el hematocrito ha descendido.

10.

La reposición con coloides se realiza en dosis habitualmente no superiores a 1000-1500 mL, en situaciones de hipovolemia aguda, por hemorragia, politraumatismo, etc. En el caso de los dextranos, no se supera esta dosis por el riesgo de producir insuficiencia renal. También se producen reacciones alérgicas.

11.

Tras la fase más aguda, los coloides se sustituyen por

sustancias no coloides y electrolíticas, como suero salino normal o Ringer lactato.

12.

La nutrición parenteral es una técnica muy eficaz, que precisa grandes cuidados por parte del equipo de enfermería para obtener los mejores resultados y evitar los riesgos. Se administra a través de un catéter localizado en una vía central. Se hace así para evitar la flebitis debida a la hiperosmolaridad. Sólo los lípidos pueden perfundirse por una vía periférica, porque son isotónicos respecto al plasma.

13.

La nutrición parenteral periférica siempre causa flebitis, porque las soluciones son hipertónicas. Al cabo de pocos días debe retirarse, o bien hay que optar por la nutrición parenteral total.

14.

La complicación más grave es la sepsis por infección del catéter, por lo que los cuidados diarios de éste son fundamentales. Por otro lado, la hiperglucemias y la hipopotasemia son dos efectos adversos fácilmente subsanables.

15.

La creación de equipos de médicos y enfermeras especializados en administrar nutrición parenteral ha aumentado el rendimiento y ha reducido los riesgos.

SECCIÓN XI

Farmacología antiinfecciosa

- 48 Conceptos generales sobre los antimicrobianos. Resistencia a los antibióticos. Clasificación de los antimicrobianos**
- 49 Antibióticos betalactámicos**
- 50 Aminoglucósidos y otros antibióticos bactericidas**
- 51 Antibióticos bacteriostáticos**
- 52 Tratamiento de la tuberculosis y de la lepra**
- 53 Fármacos antifúngicos**
- 54 Fármacos antivíricos**
- 55 Fármacos antiparasitarios**
- 56 Antisépticos y desinfectantes**

Conceptos generales sobre los antimicrobianos.

Resistencia a los antibióticos.

Clasificación de los antimicrobianos

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LOS ANTIMICROBIANOS

Definición

Los antimicrobianos son aquellos agentes capaces de lesionar o destruir los microorganismos infecciosos, sin afectar a las células del organismo en el que se produce la infección.

Los antimicrobianos eran antibióticos que se obtenían de microorganismos vivos; sin embargo, muchas de estas sustancias naturales pueden obtenerse semisintéticamente o puede modificarse su molécula para alterar sus propiedades. De este modo, se aumenta el espectro de gérmenes vulnerables, se reduce su toxicidad o se mejora su difusión a los líquidos orgánicos, lo que aumenta su eficacia. Incluso pueden sintetizarse moléculas nuevas con capacidad antimicrobiana.

Mecanismo de acción de los antibióticos

Se distinguen dos formas de acción:

1. *Acción bactericida*: el antibiótico produce la lisis de la bacteria.
2. *Acción bacteriostática*: el antibiótico inhibe la reproducción de la bacteria. Es decir, no la destruye pero impide el crecimiento de colonias en el organismo.

En general, se prefieren los antibióticos bactericidas porque producen la destrucción de la bacteria. Sin embargo, los bacteriostáticos pueden ser

el tratamiento de elección en algunas infecciones producidas por gérmenes concretos; por ejemplo, la eritromicina (o similares) es el antibiótico específico contra *Legionella pneumophila*, responsable de la legionelosis.

Mecanismo de acción bactericida

La lisis de la bacteria se produce cuando el antibiótico altera la envoltura celular. Esto se consigue por dos mecanismos:

a) Interrumpiendo la síntesis de la membrana de la pared. Así desaparece la rigidez de la envoltura y se produce la destrucción por efecto de la presión externa.

b) Alterando la permeabilidad de la pared. Como la bacteria tiene mayor osmolaridad en su interior, cuando se altera la permeabilidad de su envoltura, entra líquido para igualar osmolaridades, lo que produce el «estallido» de la bacteria.

Mecanismo de acción bacteriostática

El antibiótico inhibe o modifica alguna parte del metabolismo normal de la bacteria mediante:

a) La supresión de la síntesis proteica por inhibición del ADN o el ARN, o por interrupción en otros pasos de la síntesis.

b) La inhibición de la síntesis de otros productos metabólicos, al actuar el antibiótico como antimetabolito (p. ej., las sulfamidas inhiben la

producción de ácido fólico, lo que interrumpe la síntesis proteica).

Afortunadamente, la estructura y el funcionamiento de las bacterias son distintos de los de las células. Por este motivo, los antibióticos pueden destruir o inhibir el crecimiento de los microorganismos sin destruir las células del organismo infectado. Sin embargo, como todos los fármacos, los antibióticos producen toxicidad y efectos adversos característicos.

Espectro de los antibióticos

Un antibiótico de amplio espectro es aquel que es eficaz frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, e incluso frente a otros gérmenes, como los del género *Rickettsia*. Éste es el caso de las tetraciclinas y el cloranfenicol.

Como antibiótico de espectro medio se entiende de aquel que cubre un número menor de gérmenes, generalmente de un mismo grupo. Por ejemplo, la ampicilina, que es eficaz frente a casi todos los grampositivos y algunos gramnegativos, se considera como de espectro medio, aunque en la clasificación de las penicilinas se denomine de amplio espectro.

Por último, se entiende como de espectro reducido aquel antibiótico muy específico para un germen o un grupo muy pequeño de gérmenes. En este grupo se incluyen la cloxacilina y la vancomicina, que se utilizan de modo exclusivo para las infecciones por estafilococos.

Normas para el uso de los antibióticos

Diagnóstico de la infección e indicación del tratamiento antibiótico

Diagnóstico

El tratamiento antibiótico está indicado si existen indicios o sospechas fundadas de que el enfermo sufre una infección. En este sentido, debe considerarse que la fiebre no siempre indica una infección. Por ello, será preciso descartar las causas de la fiebre no infecciosa.

Identificación del foco

Una vez establecido el diagnóstico, deberá identificarse el foco infeccioso y su localización (neumonía, infección urinaria, absceso, sepsis).

Indicación del tratamiento antibiótico

A pesar del diagnóstico de infección, no siempre están indicados los antibióticos. Por ejemplo, no hay tratamiento específico para la mayoría de las infecciones víricas. Gran parte de las infecciones respiratorias se deben a virus (rinovirus, adenovirus y virus parainfluenza), y ninguna de ellas mejora por la acción de los antibióticos. Existen pocos antivíricos que modifiquen el curso de este tipo de infecciones.

En ocasiones, serán necesarias otras actuaciones terapéuticas para controlar la infección, además de los antibióticos (p. ej., desbridamiento de abscesos). Algunas otras intervenciones pueden hacer innecesario el uso de los antibióticos, por ejemplo, la apendicectomía en la apendicitis.

Profilaxis antibiótica

En algunos casos concretos en los que existen muchas probabilidades de sufrir una infección, puede estar indicada la profilaxis antibiótica. Sin embargo, en general debe evitarse la antibioticoterapia profiláctica indiscriminada; el uso injustificado de los antibióticos facilita la creación de resistencias.

En el Cuadro 48-1 se detallan aquellas entidades clínicas en las que la profilaxis antibiótica parece ser eficaz para evitar la infección. Sin embargo, existen muchas circunstancias en las que no se ha demostrado su eficacia.

Tan sólo se utilizarán antibióticos como medida profiláctica en los pacientes con enfermedades subyacentes que faciliten la infección o aumenten la gravedad de la misma (pacientes con bronquitis crónica, leucemia y otras enfermedades inmunodepresoras; portadores de prótesis, valvulares cardíacas, etc.). También deben emplearse ante determinadas manipulaciones quirúrgicas, pero durante un espacio de tiempo reducido. Asimismo, deben utilizarse cuando exista riesgo de infección por exposición ambiental (contacto directo con pacientes con meningitis meningocócica, viajes a áreas de paludismo, etc.).

En la actualidad, la profilaxis se aplica de forma excesiva, sobre todo en los pacientes quirúrgicos, sin que en muchos casos se haya demostrado su eficacia.

Por otra parte, la administración innecesaria de

Cuadro 48-1**PROFILAXIS ANTIBIÓTICA***

INFECCIÓN	GERMEN	ANTIBIÓTICO	CONSIDERACIONES
Transmisión sexual Uretritis	Gonococo <i>Chlamydia trachomatis</i>	Ceftriaxona + doxiciclina	Ceftriaxona en dosis única Doxiciclina, 7 días
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Igual que el anterior	
Meningitis bacteriana Contacto íntimo Personal médico tras RCP Contacto familiar Niños	Meningococo	Rifampicina	600 mg/12 h-2 días Alternativa: ceftriaxona o ciprofloxacino
Diarrea del viajero	<i>E. coli</i> enteropatógena	Ciprofloxacino, ofloxacino	
Enfermedad pulmonar crónica 1. En infección por gripe 2. Infección bacteriana: fiebre y expectoración	Vacuna previa Neumococo, <i>Haemophilus</i>	Amoxicilina-clavulánico o levofloxacino	
Fiebre reumática — Secundaria: alto riesgo de recurrencia si se ha sufrido faringitis por este germen — Primaria: tratamiento de faringitis exudativa por el mismo germen	Estreptococo betahemolítico del grupo A	Penicilina-benzatina Penicilina-benzatina	1.2 millones/mes hasta los 25 años Alternativa: fenoximetilpenicilina o claritromicina
Tuberculosis (TB) Recomendada en: — Tuberculina (+) en VIH + — Conversión a tuberculina (+) — Familares de tuberculosis activos — Tuberculina (+) y lesiones pulmonares compatibles con TB. — Tuberculina (+) y alto riesgo: diabetes, silicosis, corticoides, drogadictos, leucemia, inmunosupresores	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida o Pirazinamida + rifampicina	6 a 9 meses 2-3 meses

**Cuadro 48-1
(cont.)**

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA*

INFECCIÓN	GERMEN	ANTIBIÓTICO	CONSIDERACIONES
Paludismo Viajes tropicales	Especie de <i>Plasmodium</i> <i>P. falciparum</i> resistente	Cloroquina + proguanilo Atovacauna + proguanilo	Doxiciclina + mefloquina
Endocarditis Para evitar bacteriemias producidas por manipulaciones quirúrgicas en: cardiopatía congénita, valvular o hipertrófica, prótesis valvulares, endocarditis previas			
En las siguientes manipulaciones			
1. Manipulaciones dentales Extirpación adenoides o amigdalas		Amoxicilina	Oral en dosis altas, 1 hora antes y 6 después
Exploración tracto respiratorio 2. Cirugía genitourinaria y gastrointestinal		Ampicilina + gentamicina	IM, 1 hora antes. Amoxicilina oral 6 h después

* No se especifica la profilaxis quirúrgica

antibióticos como medida profiláctica supone para el paciente un riesgo de sufrir fenómenos tóxicos y selección de gérmenes resistentes, sin beneficio alguno.

Identificación del germe productor de la infección

Para ello se toman muestras de líquidos o tejidos infectados (espuma, exudado traqueal, sangre, orina, LCR, etc.).

Procesamiento de la muestra

1) En primer lugar, se realiza la técnica o tinción de Gram de la muestra para clasificar el germe (bacilo o coco, grampositivo o gramnegativo). Este método permite presumir el tipo de bacteria causante y el antibiótico apropiado.

2) A continuación, se procede a la siembra inmediata de la muestra en medios adecuados para el cultivo y posterior identificación del germe.

3) Antibiograma. Habitualmente se dispone primero del antibiograma cualitativo, que indica los antibióticos que son eficaces frente al germe

aislado. Posteriormente, el antibiograma cuantitativo determina la concentración de cada uno de los antibióticos que es necesaria para inhibir el crecimiento de las colonias en el cultivo. Ésta es la concentración mínima inhibitoria (CMI). Cuanto más pequeña sea la CMI, es decir, la cantidad necesaria para inhibir el crecimiento, más eficaz será el antibiótico frente al germe cultivado.

Selección y administración del antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico clínico y bacteriológico, se procede a la administración del antibiótico. Sin embargo, tanto la selección como la administración del mismo están condicionadas por múltiples factores, que se exponen a continuación.

Tratamiento específico

Cuando se conoce el germe productor de la infección e incluso el resultado del antibiograma, debe procurarse un tratamiento específico. Para ello, se elige en principio un único antibiótico, pre-

ferentemente bactericida y el de espectro más estrecho y específico para el germen.

Tratamiento empírico

Cuando se desconoce el germen, a diferencia del caso anterior, los antibióticos se seleccionan de acuerdo con los resultados de la tinción de Gram, el diagnóstico clínico y la virulencia de los gérmenes que con mayor frecuencia son responsables del síndrome clínico que presente el paciente.

Por ejemplo, en un enfermo con neumonía lobular, previamente sano, seguramente el germe causante será el neumococo y el antibiótico adecuado la ceftriaxona (actualmente son frecuentes las resistencias a la bencilpenicilina). En los Cuadros 48-2 y 48-3 se indican, respectivamente, los antibióticos apropiados para los gérmenes y las infecciones más habituales.

Si con posteridad se aísla el germe, se puede modificar el tratamiento provisional según el antibiograma, seleccionando el antibiótico más eficaz, menos tóxico y de espectro más reducido.

Como caso especial de tratamiento empírico, si la infección es grave o el paciente se encuentra en situación crítica, el tratamiento deberá iniciarse antes de 24 horas (o incluso inmediatamente, como en las meningitis), sin esperar el resultado de los cultivos y del antibiograma.

Asociación de antibióticos

Si se desconoce el germe causante, y el cuadro clínico o la tinción de Gram no orientan el diagnóstico, es aconsejable utilizar dos antibióticos para cubrir el mayor espectro posible de gérmenes que pueden ser responsables de la infección.

También está justificada la asociación de dos o más antibióticos cuando los gérmenes productores no pueden cubrirse con uno solo. Esto ocurre con frecuencia en las infecciones polimicrobianas de las peritonitis o las infecciones que se producen en enfermos inmunodeprimidos.

Existen gérmenes especialmente resistentes, contra los cuales se aconseja el empleo de asociaciones, con el fin de obtener un efecto sinérgico (de potenciación): ampicilina y un aminoglucósido, para el enterococo, y piperacilina-tazobactam

y un aminoglucósido, o ceftazidima y un aminoglucósido, para *Pseudomonas*.

Hay más ejemplos de sinergia muy característicos. La trimetoprima y el sulfametoazol, por separado, son bacteriostáticos, pero su asociación es sinérgica y se convierten en bactericidas.

Selección del antibiótico

Todos los antibióticos son potencialmente tóxicos en mayor o menor grado. Deben elegirse aquellos que presenten la menor toxicidad a igualdad de eficacia. Es preciso recordar que factores como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y el embarazo pueden potenciar la toxicidad, y que determinados antibióticos pueden empeorar estas enfermedades o producir efectos teratogénos.

Es preciso conocer las propiedades del antibiótico. Si un enfermo sufre meningitis, el antimicrobiano no sólo deberá seleccionarse por su eficacia frente al germe, sino también porque sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, podrá emplearse penicilina o una cefalosporina de tercera generación, pero no un aminoglucósido (Caps. 49 y 50).

Algunas bacterias son sensibles a muy pocos antibióticos, por lo que deben reservarse para estos gérmenes (p. ej., la ceftazidima debe reservarse para *Pseudomonas* o infecciones graves producidas por otros gérmenes, y la vancomicina para el estafilococo resistente a la meticilina).

Además de que muchas veces se realiza una profilaxis inadecuada, todavía hoy se tratan las infecciones víricas con antibióticos, o se utilizan los reservados para infecciones graves en procesos infecciosos bancales, que podrían tratarse con antibióticos menos tóxicos y más baratos. Con el uso indiscriminado, se facilita la aparición de resistencias y se elevan los costes.

Dosificación

Las dosis deben ser las adecuadas, y se administrarán con los intervalos establecidos para cada antibiótico. De lo contrario, los niveles plasmáticos serán bajos y facilitarán la aparición de resistencias por parte de los gérmenes.

En las infecciones graves, es preciso asegurarse de que los niveles del antibiótico sean los adecuados. Se pretende que los niveles plasmáticos

Cuadro 48-2

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO SEGÚN EL GERMEN

GRUPO	GERMEN	ANTIBIÓTICOS	PATOLOGÍA QUE PRODUCEN
A) Bacterias			
1) Cocos grampositivos aerobios	<i>Staphylococcus aureus</i> (coagulasa +) <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (coagulasa -) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo o <i>Diplococcus pneumoniae</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> (betahemolítico grupo A)	Cloxacilina o cefapirina Vancomicina o teicoplanina Vancomicina con o sin rifampicina Ceftriaxona Si alta resistencia: vancomicina o levofloxacino	Forúnculos, osteomielitis, sepsis, endocarditis Neumonía lobular, meningitis
	<i>Streptococcus faecalis</i> (enterococo grupo D) <i>Streptococcus viridans</i> (hemolíticos)	Ampicilina + gentamicina o vancomicina Bencilpenicilina	Infecciones urinarias, endocarditis Endocarditis subaguda
2) Cocos gramnegativos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo) <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	Ceftriaxona Bencilpenicilina o ceftriaxona	Uretritis gonocócica Meningitis y sepsis
3) Bacilos grampositivos	<i>Clostridium perfringens</i> (Welchii) <i>Clostridium difficile</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i>	Bencilpenicilina + clindamicina Metronidazol oral o IV Ampicilina o cotrimoxazol Rifampicina + isoniazida + pirazinamida Dapsona	Gangrena gaseosa Colitis pseudomembranosa Listeriosis Tuberculosis Lepra
4) Bacilos gramnegativos	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas o amoxicilina-ácido clavulánico Ciprofloxacino, levofloxacino o ceftriaxona Fluoroquinolonas o azitromicina Cefalosporina 3. ^a , o piperacilina-tozabactam	Infección urinaria, gastroenteritis: diarrea del viajero Fiebre tífica o paratífica Disentería, gastroenteritis Neumonía, infección urinaria

**Cuadro 48-2
(cont.)****ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO SEGÚN EL GERMEN**

GRUPO	GERMEN	ANTIBIÓTICOS	PATOLOGÍA QUE PRODUCEN
	<i>Enterobacter</i>	Imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam + aminoglucósido	Sepsis
	<i>Serratia marcescens</i>	Cefalosporina 3. ^a , Imipenem o meropenem	Sepsis
	<i>Proteus</i>	Ampicilina o cefalosporina 3. ^a	Sepsis
	<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, fluoroquinolonas	Cólera
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona	Epiglotitis, infección respiratoria
	<i>Pseudomonas</i>	Impenem, meropenem, ceftazidima o cefepima. Asociar aminoglucósido	Neumonía, sepsis
	<i>Brucella</i>	Doxiciclina + gentamicina	Brucelosis (fiebre de Malta)
	<i>Legionella pneumophila</i>	Levofloxacino o azitromicina o eritromicina + rimfampicina	Neumonía (legionelosis)
	<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol	Sepsis, peritonitis
B) Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i>	Bencilpenicilina	Sífilis
	<i>Leptospira</i>	Bencilpenicilina	Leptospirosis
C) Otros gérmenes	<i>Rickettsia</i>	Doxicilina	Fiebre botonosa
	<i>Mycoplasma</i>	Eritromicina o levofloxacino	Neumonía
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina o azitromicina	Uretritis no gonocócica
D) Hongos	<i>Actinomyces</i>	Bencilpenicilina o ampicilina	
	<i>Aspergillus</i>	Anfotericina B o caspofungina	
	<i>Blastomyces</i>	Anfotericina B o caspofungina	
	<i>Candida albicans</i>	Anfotericina B o fluconazol	
	<i>Cryptococcus</i>	Anfotericina B o caspofungina	
	<i>Histoplasma</i>	Anfotericina B o caspofungina	
	<i>Trichophyton</i>	Ketoconazol o griseofulvina	Dermatomicosis o tiñas
	<i>Microsporum</i>		
	<i>Epidermophyton</i>		
	<i>Nocardia</i>	Cotrimoxazol	

Cuadro 48-3**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN CUADRO CLÍNICO INFECCIOSO (ORIENTACIÓN GENERAL)**

ABDOMEN	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Colecistitis	Enterobacterias, enterococo	Ampicilina + aminoglucósido + metronidazol, o imipenem
Colitis pseudomembranosa	<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol oral o IV o vancomicina oral
Diarrea	<i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>E. coli</i> enteropatógeno	Ciprofloxacino u ofloxacino (sólo en estos 3 gérmenes)
Peritonitis Absceso abdominal	Primaria: <i>E. coli</i> Neumococo <i>Klebsiella</i> Enterobacterias Secundaria: gramnegativos anaerobios y aerobios	Ceftriaxona o piperacilina-tazobactam o imipenem Múltiples regímenes: Ceftriaxona + aminoglucósido + metronidazol, o imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam + aminoglucósido + metronidazol
Diverticulitis	Enterobacterias Enterococho <i>Bacteroides</i>	Metronidazol + gentamicina, o imipenem o meropenem
BOCA, NARIZ, LARINGE, FARINGE, OÍDO	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Infección dental	Flora bucal Anaerobios	Clindamicina
Faringoamigdalitis	Estreptococo betahemolítico Virus	Amoxicilina o bencilpenicilina, o penicilina- benzatina, o eritromicina
Sinusitis	Neumococo <i>Haemophilus</i> Anaerobios	Amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima-axetilo
Otitis media	Neumococo <i>Haemophilus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima-axetilo
Otitis externa	Pseudomonas Coliformes <i>Staphylococcus aureus</i>	Tratamiento tópico: polimixina + neomicina + hidrocortisona o ciprofloxacino

Cuadro 48-3 (cont.)			TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN CUADRO CLÍNICO INFECCIOSO (ORIENTACIÓN GENERAL)		
CORAZÓN	GERMEN	ANTIBIÓTICO	SISTEMA GENITOURINARIO	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Endocarditis sobre válvula nativa	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Bencilpenicilina + aminoglucósido, o vancomicina + aminoglucósido Vancomicina + aminoglucósido + rifampicina	Uretritis	Gonococo <i>Chlamydia trachomatis</i>	Ceftriaxona + doxiciclina
Endocarditis sobre prótesis	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>epidermidis</i>	Vancomicina + aminoglucósido + rifampicina	Vaginitis	1. Cándida (pH < 4.5) 2. <i>Trichomonas</i> o polimicrobiana	1. Fluconazol oral o clotrimazol tópico 2. Metronidazol
Orquiepididimitis	1. <35 años: gonococo <i>Chlamydia</i> 2. >35 años: enterobacterias	1. Ceftriaxona + doxiciclina o ceftriaxona + ofloxacino 2. Ciprofloxacino o amoxiciclina-ácido clavulánico	Aborto séptico	Enterobacterias Anaerobios	Imipenem + doxiciclina
Cistitis (infección urinaria baja)	Enterobacterias (<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , otras) Enterococo	Fluoroquinolonas (norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino)	Pielonefritis (infección urinaria alta)	Enterobacterias (<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , otras) Enterococo	Ciprofloxacino o levofloxacino o ampicilina + aminoglucósido
OJO	GERMEN	ANTIBIÓTICO	Conjuntivitis	1. Adenovirus (frecuente) 2. Estafilococo Neumococo <i>Haemophilus</i>	1. Sin antibióticos 2. Pomada/colirio bacitracina-polimixina
Blefaritis	Estafilococos	Pomada/colirio de eritromicina o bacitracina			

**Cuadro 48-3
(cont.)****TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN CUADRO CLÍNICO INFECCIOSO (ORIENTACIÓN GENERAL)**

PIEL	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Celulitis	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo grupo A	Cloxacilina
Úlcera de decúbito con sepsis	Estafilococo Estreptococo grupo A Enterobacterias Pseudomonas Anaerobios	Imipenem o meropenem, o piperacilina-tazobactam
Gangrena gaseosa	<i>Clostridium perfringens</i> Otros clostrídios	Penicilina + clindamicina
Infección en quemados	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacterias Pseudomonas	Vancomicina + amikacina + piperacilina-tazobactam
PULMÓN	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Bronquitis	1. Niños: virus 2. Traqueobronquitis 3. Tos persistente: <i>Bordetella pertussis</i> 4. Exacerbación de BNCO* (generalmente fumadores): neumococo, <i>M. catarrhalis</i> , <i>Haemophilus</i>	1. Antibióticos no indicados 2. Antibióticos no indicados 3. Eritromicina 4. Amoxicilina-ácido clavulánico
Neumonía extrahospitalaria	Neumococo <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i> ; <i>Legionella</i> ; Virus	Claritromicina o azitromicina, o levofloxacino o cefuroxina-axetilo
Neumonía nosocomial	<i>Pseudomonas</i> Enterobacterias <i>Staphylococcus aureus</i> (posible resistencia a meticilina)	Imipenem o meropenem, o piperacilina-tazobactam + aminoglucósido o ceftazidima + aminoglucósido Considerar vancomicina

*BNCO: bronconeumopatía crónica obstructiva.

**Cuadro 48-3
(cont.)****TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN CUADRO CLÍNICO INFECCIOSO (ORIENTACIÓN GENERAL)**

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Meningitis Hasta 50 años	Neumococo Meningococo	Ceftriaxona + dexametasona*
Meningitis >50 años o alcoholismo o inmunodepresión	Neumococo <i>Listeria</i> Bacilos gramnegativos, meningococo	Ceftriaxona + ampicilina + dexametasona**

* En niños de <1 mes. Añadir ampicilina (riesgo de *Listeria*)

** En ambos casos, considerar vancomicina ante neumococos multirresistentes

SISTÉMICO	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Sepsis sin origen definido	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos Anaerobios	Imipenem o meropenem, o piperacilina-tazobactam + aminoglucósido o ceftriaxona + aminoglucósido
Sepsis por catéter	Estafilococos	Vancomicina

estén siempre por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Dependiendo del comportamiento de los antibióticos, éstos se clasifican en dos grupos:

1. *Antibióticos cuyo efecto depende de la dosis* («dosis-dependiente»). A este grupo pertenecen los aminoglucósidos y las quinolonas (Cap. 50). Con estos antibióticos, el efecto máximo depende de la dosis, y cuanto más altos sean los niveles, más eficaces resultarán. Se sabe que la máxima eficacia se alcanza con niveles 10 veces superiores a la CMI. Por otro lado, presentan el denominado «efecto postantibiótico», que consiste en la persistencia del efecto inhibidor del crecimiento bacteriano a pesar de que los niveles plasmáticos sean muy bajos o incluso indetectables. Este efecto es prolongado, aunque no supera las 8 horas. Por tanto, el antibiótico debe administrarse de forma aislada, en dosis altas, pero con intervalos de tiempo prolongados, que incluso podrían sobrepasar las 24 horas. Administrados así, los aminoglucósidos, por

ejemplo, producen menos toxicidad. Esto se debe a que la toxicidad es «saturable», es decir, a partir de un determinado nivel plasmático de antibiótico, la toxicidad ya no se incrementa.

2. *Antibióticos cuyo efecto depende del tiempo* («tiempo-dependiente»). En este grupo, la máxima eficacia se consigue cuando los niveles plasmáticos del antibiótico están sólo cuatro veces por encima de la CMI. A diferencia de los anteriores, aunque los niveles se eleven más, no por ello se consigue un mayor efecto. Esto ocurre, por ejemplo, con los betalactámicos y la vancomicina. Empleando estos antibióticos, es más adecuado mantener las dosis y acortar los intervalos de tiempo entre éstas para asegurarse niveles estables. Si se elevan las dosis y se mantienen los intervalos, aunque los máximos sean muy altos, no habrá mayor eficacia, y puede haber incluso períodos en los que los niveles estén por debajo de la CMI, momento en el que se crean resistencias. De hecho, algunos de estos antibióticos se empiezan a administrar en perfusión continua para mantenerlos siempre por

encima de su CMI y sin máximos, donde puede producirse la máxima toxicidad.

Con algunos antibióticos se recomiendan dosis más elevadas en el caso de infecciones graves, para asegurar niveles más altos en plasma y, como consecuencia, en el punto de infección. En las meningitis, algunos antibióticos sólo atraviesan la barrera hematoencefálica porque las meninges están inflamadas. Pero, seguramente, con niveles plasmáticos más elevados, se alcancen también mayores concentraciones en el sistema nervioso central.

En muchos casos, la insuficiencia renal obliga a la modificación de las dosis. Esto ocurre cuando el antibiótico se elimina por vía renal sin metabolizarse. Con otros muchos antibióticos no es necesario reducir las dosis, porque se metabolizan e inactivan antes de eliminarse, o bien se eliminan por otras vías.

La vía de administración depende de la gravedad de la infección. La vía intravenosa se reserva para infecciones graves. La vía intramuscular puede utilizarse si no existen contraindicaciones (trastornos de la coagulación que faciliten la producción de hematomas) o shock. La vía oral se puede emplear en las infecciones menos peligrosas y siempre que la absorción sea adecuada.

En general, si la evolución es favorable, puede sustituirse la vía parenteral por la oral a las 72 horas, o bien 4 ó 5 días después de que el paciente ya no presente fiebre. Se consiguen los mismos resultados y con un coste menor.

La duración del tratamiento antibiótico depende del tipo de infección y de la evolución de la misma. En general, no se tratará durante menos de cuatro días ni durante más de seis semanas. Como ejemplo, los tiempos sugeridos para las siguientes entidades infecciosas, si no presentan complicaciones, son los siguientes:

Neumonía neumocócica: mínimo de 5 días.

Otras neumonías: 3 semanas.

Meningitis: entre 5 y 7 días la meningocócica; 14 días la neumocócica, y hasta 3 semanas la producida por *histeria*.

Endocarditis: 4 semanas; cuando el germen causante es el enterococo, el tratamiento puede ser muy prolongado.

Sepsis, con foco tratado: entre 10 y 14 días.

Cambio de antibiótico

Si, a pesar de un adecuado diagnóstico y tratamiento, la infección no se controla, no debe administrarse otro antibiótico indiscriminadamente. Se intensificará el esfuerzo diagnóstico o se buscará el germen responsable de una posible sobreinfección o la presencia de focos infecciosos secundarios. Para establecer el diagnóstico, puede estar indicada la supresión del antibiótico con el fin de facilitar el aislamiento del germen.

En algunos casos de infección grave, el fracaso del tratamiento puede deberse a una dosificación inadecuada, por lo que será preciso determinar los niveles plasmáticos de los antibióticos para comprobar que se encuentran dentro del intervalo terapéutico adecuado, o medir la «capacidad bactericida del plasma» (se enfrenta el suero del paciente tratado con antibióticos con el germen aislado responsable de la infección, para comprobar su capacidad bactericida específica).

En el medio hospitalario, si se detecta resistencia a un determinado antibiótico, deberá interrumpirse su uso. Con esta sencilla medida puede desaparecer la resistencia producida, y más adelante podrá emplearse de nuevo dicho antibiótico.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Introducción

Desde que se empezaron a utilizar los antibióticos en las enfermedades infecciosas, se sabe que los gémenes crean resistencias a los antibacterianos. Poco después de la aparición de la bencilpenicilina, comenzaron a observarse resistencias en cepas del estafilococo. En la actualidad, casi todos los estafilococos son resistentes a este antibiótico. Del mismo modo, otros muchos gémenes han creado resistencias a numerosos antimicrobianos.

Éste es, sin duda, uno de los principales motivos que explican la dificultad del tratamiento actual de las infecciones, a pesar de los antibióticos disponibles, y que justifica la investigación permanente de otros nuevos. Sin embargo, esto no basta. Una adecuada utilización de los antibacterianos y una auténtica política antibiótica pueden al menos reducir la aparición de resistencias y hacer más eficaz el tratamiento antibacteriano.

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser natural o adquirida.

La resistencia natural significa que el germen es, por naturaleza, resistente a un determinado antimicrobiano. Por ejemplo, el enterococo (*Streptococcus faecalis*) es siempre resistente a las cefalosporinas.

Sin embargo, tiene mucha más importancia la resistencia adquirida. Ésta se desarrolla en gérmenes que previamente son sensibles, y está producida en muchos casos por el antibiótico. La utilización inadecuada de los antibióticos facilita la aparición de resistencias y plantea enormes dificultades en la curación de las enfermedades infecciosas.

La resistencia puede adquirirse a través de dos mecanismos: por mutación genética o por transferencia de factores extracromosómicos de resistencia.

Mutación genética

Esta resistencia es cromosómica. Consiste en la aparición de un gen de resistencia a un determinado antibiótico. Las bacterias sensibles son destruidas por el antibiótico, pero éste no destruye la bacteria poseedora del gen, que prolifera y crea una cepa resistente al antimicrobiano administrado.

Transferencia de factores extracromosómicos de resistencia

Este mecanismo tiene mucha mayor trascendencia en la producción de resistencias. Consiste en la transferencia de ADN extracromosómico desde una bacteria resistente al antibiótico a otra bacteria inicialmente sensible y que adquiere la resistencia de este modo (se transfiere el factor R de resistencia).

El desarrollo de resistencias por este mecanismo es de particular importancia, porque bacterias saprofitas de nuestro organismo pueden transferir el factor R a gérmenes verdaderamente patógenos. Este mecanismo es muy frecuente en las enterobacterias, y está desencadenado por la exposición innecesaria de la flora saprofita a los antibióticos.

Mecanismos defensivos del germen

Como consecuencia de una mutación o de la transferencia de factor extracromosómico, el metabolismo de la bacteria se modifica para poner en marcha alguno de los mecanismos de defensa del germen que se mencionan a continuación, con lo que se impide la acción del antibiótico:

1) Alteración de la permeabilidad de la membrana, que impide la entrada del antibiótico. Este es el caso de la resistencia a las tetraciclinas.

2) Producción de nuevos sistemas enzimáticos capaces de destruir la molécula antibiótica, por ejemplo, la betalactamasa, que destruye las cefalosporinas.

3) Utilización de otras vías metabólicas, distintas de las bloqueadas por el antibiótico.

4) Aumento de la producción de la enzima bloqueada por el antibiótico para mantener funcio- nante la vía metabólica dependiente de la citada enzima.

5) Síntesis de componentes que neutralicen el antibiótico.

La resistencia puede ser absoluta, lo que significa que el antibiótico es totalmente ineficaz. En otros casos, la resistencia es relativa y puede resolverse elevando las concentraciones plasmáticas del antibiótico.

Por otra parte, la resistencia puede hacerse permanente o bien desaparecer con el tiempo. Este último caso tiene gran interés práctico, porque al retirarse el antibiótico se elimina la causa que provoca la resistencia y ésta puede desaparecer. Por ello, es recomendable «rotar» el uso de fármacos recomendados en un hospital.

Factores que facilitan las resistencias

1) Dosis insuficientes para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.

2) Intervalos muy prolongados entre las dosis, lo que origina grandes oscilaciones en las concen- traciones plasmáticas del antibiótico.

3) Utilización inadecuada de antibióticos: pro- filaxis no indicada, uso tópico o tratamiento con antibióticos de enfermedades víricas.

4) Uso injustificado de antibióticos de amplio espectro.

5) Duración del tratamiento excesivamente corta o muy larga.

Resistencia cruzada y múltiple

El problema de las resistencias se complica con la posibilidad del cruce y la multiplicidad. Una bacteria, al hacerse resistente a un antibiótico, se hace también resistente a todos aquellos de estructura similar, por ejemplo, a todas las tetraciclinas (resistencia cruzada).

Además, una vez que la bacteria crea resistencia frente a un antibiótico, puede adquirir resistencia frente a otros tipos de antibióticos (resistencia múltiple).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS (Cuadro 48-4)

En el Cuadro 48-5 se compara el espectro antibacteriano de los antibióticos de mayor utilización.

Cuadro 48-4

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS

ANTIBACTERIANOS; ANTIBIÓTICOS DE USO NO ESPECÍFICO BACTERICIDAS

PRINCIPIO ACTIVO

NOMBRE COMERCIAL

Betalactámicos Penicilinas	Sensibles al ácido	Sensibles a la penicilinasa	Bencilpenicilina o penicilina G Penicilina-procaína	Unicilina® Aqcilina®
			Penicilina-benzatina	Benzetacil®
		Acidorresistentes Sensibles a la penicilinasa	Fenoximetilpenicilina o penicilina V	Penilevel®
		Grupo ampicilinas	Ampicilina Amoxicilina Bacampicilina Metampicilina Amoxicilina + probenecid Amoxicilina + ácido clavulánico Ampicilina + sulbactam	Britapén® Clamoxyl® Penglobe® Dompil® Blenox® Augmentine® Unasyn®
		Grupo antipseudomonas	Ticarcilina Piperacilina + tazobactam	Ticarpen® Tazocel®
		Resistentes a la penicilinasa	Cloxacilina Meticilina	Orbenin®
Cefalosporinas, Primera cefamicinas generación y afines	Parenterales y sensibles a la betalactamasa		Cefalotina Cefradina Cefapirina Cefazolina	Keflin® Velocef® Brisfirina® Kefol®
	Orales y sensibles a la betalactamasa		Cefadroxilo Cefalexina Cefradina	Cefadroxilo® Keflordinina® Velocef®
Segunda generación	Parenterales y resistentes a la betalactamasa		Cefoxitina Cefamandol Cefuroxima Cefminox Cefonicida	Mefoxitin® Mandocef® Curoxima® Alteporina® Monocid®

**Cuadro 48-4
(cont.)****CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS**

ANTIBACTERIANOS; ANTIBIÓTICOS DE USO NO ESPECÍFICO BACTERICIDAS (cont.)		PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
	Orales y resistentes a la betalactamasa	Cefaclor Cefprozilo Cefuroxima-axetilo	Ceclor® Arzimol® Zinnat®
Tercera generación	Parenterales y antipseudomonas	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Cefoperazona Ceftazidima	Primafén® Cefizox® Rocefalin® Cefobid® Fortam®
	Orales y antipseudomonas	Cefixima Cefpodoxima-proxetilo Ceftibuteno	Denvar® Otreon® Biocef®
Cuarta generación		Cefepima Cefpiroma	Maxipime® Metran®
Monobactámicos		Aztreonam	Azactam®
	Carabapenémicos	Imipenem Meropenem Ertapenem	Tienam® Meronem® Invanz®
Aminoglucósidos	Tópicos (oral)	Neomicina Paromomicina	Neomicina® Humatín®
	Parenterales	Amikacina Gentamicina Tobramicina Espectinomicina Kanamicina Netilmicina Estreptomicina	Biclin® Gevramycin® Tobradistin® Kempi® Kantrex® Netrocin® Estreptomicina®
Péptidos		Polimixina B Colistina Bacitracina Gramicidina	Colimicina®
Glucopéptidos		Vancomicina Teicoplanina	Diatracin® Targocid®
Quinolonas	Primera generación	Ácido nalidíxico Ácido oxolínico Ácido pipemídico	Ácido nalidíxico® Oribiox® Urisan®
	Segunda generación	Norfloxacino Enoxacino Ofloxacino Pefloxacino Ciprofloxacino	Baccidal® Almitil® Surnox® Azuben® Baycip®
	Tercera generación	Levofloxacino Moxifloxacino	Tavanic® Activa®

**Cuadro 48-4
(cont.)****CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS**

ANTIBACTERIANOS; ANTIBIÓTICOS DE USO NO ESPECÍFICO BACTERICIDAS (cont.)	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
Otros bactericidas	Trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) Fosfomicina	Septrín® Fosfocina®
Nitroimidazoles	Metronidazol Ornidazol Tinidazol	Flagyl® Tineral® Tricolam®
ANTIBACTERIANOS; ANTIBIÓTICOS DE USO NO ESPECÍFICO BACTERIOSTÁTICOS	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
Tetraciclinas	Tetraciclina Oxitetraciclina Doxiciclina Minociclina Demeclociclina	Tetraciclina® Terramicina® Vibracina® y Vibravenuosa® Minocin® Ledermycin®
Aminofenoles	Cloranfenicol Tianfenicol	Chloromycetin® Urfamicin®
Macrólidos	Eritromicina Azitromicina Claritromicina Roxitromicina Espiramicina Josamicina Midecamicina Telitromicina	Pantomicina® Zitromax® Klacid® Rulide® Rovamycine® Josamina® Myoxam® Ketek®
Afines a macrólidos	Clindamicina Quinupristina/ Dalfopristina Linezolid	Dalacin® Synercid® Zyvoxid®
Rifamicinas	Rifampicina Rifabutina	Rifaldin® Ansatipin®

ANTIBIÓTICOS TUBERCULOSTÁTICOS Y CONTRA LA LEPRO

Tuberculosis	Primera elección	Isoniazida Rifampicina (rifamicina) Etambutol Pirazinamida Estreptomicina	Cemidon® Rifaldin® Myambutol® Pirazinamida® Estreptomicina®

**Cuadro 48-4
(cont.)****CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS****ANTIBIÓTICOS TUBERCULOSTÁTICOS Y CONTRA LA LEPROSIA (cont.)**

Segunda elección	Rifabutina (rifamicina) Ácido paraaminosalicílico Capreomicina Cicloserina Etionamida Kanamicina (aminoglucósido) Amikacina (aminoglucósido)	Ansatipin® Capastat® Cicloserine® Trecator® Kantrex® Biclin® Ciprofloxacino (quinolona) Baycip®
Leprosia	Dapsona Clofazimina Rifampicina (rifamicina)	Sulfona® Lampren® Rifaldin®

ANTIBIÓTICOS ANTIFÚNGICOS

Uso dérmico o tópico y oral	Griseofulvina Terbinafina Nistatina	Fulcin® Lamisil® Mycostatin®	
Uso sistémico	Anfotericina B, fórmulas lipídicas: Flucitosina Caspofungina	Fungizona® Ambisome® Abelcet® Ancotil® Cancidas®	
Azoles	Uso sistémico o tópico	Fluconazol Ketoconazol Itraconazol Miconazol Clotrimazol Bifonazol Voriconazol	Diflucan® Panfungol® Canadiol® Daktarín® Canestén® Mycospor® Vfend®

ANTIPARASITARIOS

Antipalúdicos	Cloroquina Quinina Primaquina Mefloquina Pirimetamina Pirimetamina + sulfadoxina Proguanilo Halofantrina Atovacuona	Resochin® Quinine® Primaquine® Lariam® Daraprim® Fansidar® Paludrine® Halfan® Wellbone®
Antiprotozoarios	Metronidazol Mepacrina Trimetoprima-sulfa-metoxazol (cotrimoxazol)	Flagyl® Mepacrine® Septrin®

**Cuadro 48-4
(cont.)****CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS****ANTIPARASITARIOS (cont.)**

	Pentamidina Meglumina Estibogluconato Sulfadiazina	Pentacrihat® Glucantime® Pentostan® Sulfadiazina®
Antihelmínticos	Niclosamida Paromomicina Pirantel Mebendazol Albendazol Tiabendazol Dietilcarbamacina Ivermectina Bitionol Triclabendazol	Yomesan® Humatin® Trilombrin® Lomper® Eskazole® Triasox® Hetrazan® Mectizan® Bitin® Fasenex®
Ectoparasiticidas	Lindano Permetrina	Kife® Permetrina®

ANTIVÍRICOS

Antivíricos		Aaciclovir Cidofovir Famciclovir Foscarnet Ganciclovir Valaciclovir Amantadina Zanamivir Ribavirina Vidarabina Brividina	Aaciclovir® Vistide® Famvir® Foscavir® Cymere® Valtrex® Amantadina® Relenza® Resetol® Vira-A® Nervinex®	
Antirretrovíricos	Inhibidores de la enzima transcriptasa inversa	Análogos de nucleósidos	Zidovudina (AZT) Didanosina (DDI) Zalcitabina (DDC) Estavudina (D4T) Lamivudina (3TC) Abacavir	Retrovir® Videx® Hivid® Zerit® Epivir® Ziagen®
		Inhibidores no nucleósidos	Nevirapina Delavirdina Efavirenz	Viramune® Rescriptor® Sustiva®
	Inhibidores de la proteasa vírica		Saquinavir (SQV) Lopinavir/Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Amprenavir	Fortovase® Kaletra® Crixivan® Viracept® Agenerase®

Cuadro 48-5**COMPARACIÓN DEL ESPECTRO ANTIMICROBIANO****MICROORGANISMOS**

	Penicilina G y V	Ampicilina o Amoxicilina	Amoxicilina-Clavulánico	Piperacilina	Piperacilina-Tazobactam	Cefalosp. 1. ^a : Cefazolina	Cefalosp. 2. ^a : Cefotitina	Cefalosp. 2. ^a : Cefuroxima	Cefotaxima o Ceftiraxona	Ceftazidima	Cefepima	Imipenem o Meropenem	Ertapenem	Aztreonam	Gentamicina o Tobramicina	Aminikacina	Eritro o Claritro o Azitromicina	Clindamicina	Metronidazol	Tetraciclina; Doxicilina	Vancomicina	Teciplamina	Cotrimoxazol	Ciprofloxacino	Levafloxacino	Moxifloxacino		
Grampositivos																												
<i>Streptococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Strept. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Enterococcus</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-		
<i>Staph. aureus (MSSA)</i>						+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Staph. aureus (MRSA)</i>																									+	+	-	
<i>Staph. epidermidis</i>						-	-	-	-	-	-	+																
<i>Listeria</i>	+	+	+	+	+							+								+	+	+	+	+	+	+	+	
Gramnegativos																												
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+		
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+		
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Klebsiella, Enterobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Serratia</i>						+						+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+		
<i>Salmonella</i>						+	+					+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+		
<i>Shigella</i>						+	+					+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+		
<i>Proteus</i>						+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Providencia</i>						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Citrobacter</i>						+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Acinetobacter</i>									+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
<i>Pseudomonas</i>						+	+		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-		
<i>Legionella</i>																			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Miscelánea																												
<i>Chlamydia</i>																	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>																	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
<i>Rickettsia</i>																	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Anaerobios																												
<i>Actinomyces</i>	+	+	+	+	+						+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	
<i>Bacteroides fragilis</i>							+					+	+					+	+	-								+
<i>Clostridium difficile</i>													+						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Clostr. no difficile</i>	+	+	+	+	+						+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

+: Usualmente con eficacia clínica o más del 60 % de las cepas sensibles al antibiótico.

-: Sensibilidad entre el 30 y 60 % de las cepas.

En blanco: antibióticos ineficaces o sensibilidad menor del 30 % de las cepas, o falta de datos.

Modificado de: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *Antimicrobial Therapy Inc.*, Hyde Park, 2004.

Antibióticos betalactámicos

PENICILINAS

Introducción

Los antibióticos del grupo de las penicilinas pertenecen, junto con las cefalosporinas, al grupo de los betalactámicos (en su molécula presentan un anillo betalactámico) y su mecanismo de acción es bactericida. Son antibióticos eficaces y poco tóxicos, por lo que se les prefiere a otros de mayor toxicidad o coste (Cuadro 49-1).

Los antibióticos pertenecientes al subgrupo de las ampicilinas y las carbenicilinas son de amplio espectro; las penicilinas G y V (bencipenicilina y fenoximetilpenicilina) son de espectro medio, y las resistentes a la betalactamasa del estafilococo o penicilinasa (cloxacilina) son de espectro reducido.

El espectro de acción, la utilización clínica y otras particularidades se estudian por grupos. Entre los efectos adversos, los debidos a hipersensibilidad se analizan en conjunto, porque son comunes a todas las penicilinas.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas son los efectos adversos más frecuentes de las penicilinas y aparecen con cualquier grupo de ellas. Pueden producirse reacciones inmediatas: urticaria, sensación de sofoco y enrojecimiento, prurito, edema de laringe y shock anafiláctico. Asimismo, pueden aparecer fenóme-

nos alérgicos tardíos, como urticaria recurrente, erupciones morbiliformes y fiebre por medicamentos. Rara vez se producen anemia hemolítica, neutrocitopenia y trombocitopenia.

En los pacientes con antecedentes de alergia, puede realizarse la prueba cutánea con penicilina. Si el resultado es negativo, la probabilidad de que se produzca una reacción alérgica inmediata es muy baja, pero no se descarta por completo.

Bencipenicilina o penicilina G, fenoximetilpenicilina o penicilina V

Bencipenicilina o penicilina G

Este antibiótico, en forma de sal sódica o potásica, fue el primero que se utilizó. Aunque cada vez se observan más resistencias al mismo, todavía hoy es eficaz contra un gran número de gérmenes. Se destruye por la acción del ácido, por lo que no puede utilizarse por vía oral, y se inactiva por la acción de determinadas betalactamasas, entre ellas la penicilinasa, que producen la mayoría de las cepas de estafilococos, por lo que no es eficaz contra este germen ni contra la mayor parte de los bacilos gramnegativos.

Aunque inicialmente fue eficaz frente a todos los estreptococos, hoy en día no lo es frente al enterococo, y se han detectado numerosas resistencias de *Streptococcus pneumoniae*. Es eficaz fren-

Cuadro 49-1**BETALACTÁMICOS. DOSIS MEDIAS HABITUALES**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS
Bencilpenicilina o penicilina G	Unicilina®	2 millones UI/2 horas
Penicilina G-procaína	Aqucilina®	0.6-1.2 millones UI/12-24 horas
Penicilina G-benzatina	Benzetacil®	1.2 millones/1-3 semanas
Fenoximetilpenicilina o penicilina V	Penilevel oral®	500 mg/6 h
Ampicilina	Britapén®	1 g/6 h
Amoxicilina	Clamoxyl®	1 g/6 h
Bacampicilina	Penglobe®	800 mg/6 h
Metampicilina	Dompil®	500 mg/6 h
Amoxicilina + probenecid	Blenox®	2.5 g + 1 g probenecid dosis única
Amoxicilina + ácido clavulánico	Augmentine®	500 mg/8 h (expresado en amoxicilina)
Ampicilina + sulbactam	Ulnasyn®	1 g/6 h (expresado en ampicilina)
Ticarcilina	Ticarpen®	4 g/6 h
Piperacilina + tazobactam	Tazocel®	4 g/6 h (expresado en piperacilina)
Cloxacilina	Orbenin®	1 g/4-6 h
Meticilina		
Cefalotina	Keflin®	1 g/6 h
Cefradina	Velocef®	500 mg/6 h
Cefapirina	Brisfirina®	1 g/6 h
Cefazolina	Kefol®	1 g/6 h
Cefadroxilo	Cefadroxilo®	1 g/12 h
Cefalexina	Kefloridina®	500 mg/6 h
Cefoxitina	Mefoxitín®	1 g/6 h
Cefamandol	Mandocef®	1 g/6 h
Cefuroxima	Curoxima®	1 g/6 h
Cefminox	Alteporina®	1 g/8 h
Cefonicida	Monocid®	1-2 g/24 h
Cefaclor	Ceclor®	500 mg/8 h
Cefprozilo	Arzimol®	500 mg/12 h
Cefuroxima-axetilo	Zinnat®	500 mg/12 h
Cefotaxima	Primafén®	1-2 g/6 h
Ceftizoxima	Cefizox®	2 g/12 h
Ceftriaxona	Rocefalin®	2 g/24 h
Cefoperazona	Cefobid®	2 g/24 h
Ceftazidima	Fortam®	1 g/6 h
Cefepima	Maxipime®	1-2 g/12 h
Cefixima	Denvar®	500 mg/24 h
Cefpodoxima-proxetilo	Otreon®	200 mg/12 h
Ceftibuteno	Biocef®	400 mg/24 h
Aztreonam	Azactam®	1 g/6 h
Imipenem	Tienam®	500 mg/6 h
Meropenem	Meronem®	1 g/8 h
Ertapenem	Invanz®	1 g/8 h

te a *histeria* y sigue siendo activo contra el meningococo, pero muchas cepas de gonococo son ya resistentes.

Puede emplearse en el tratamiento de la meningitis meningocócica y de la neumonía neumocócica (siempre que se haya demostrado la sensibilidad del germe). Debido a las resistencias, las meningitis bacterianas de los adultos en las que no se ha aislado el germe se tratan con cefotaxima o ceftriaxona, para cubrir el meningococo y neumococo con seguridad.

También es el fármaco de elección frente a *Treponema*, productor de la sífilis, *Leptospira* y los gérmenes anaerobios, excepto *Bacteroides fragilis*.

La bencilpenicilina, administrada por vía intramuscular, se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos elevados, que se mantienen muy poco tiempo, no más de dos horas, debido a su rápida eliminación por el riñón.

Para que la absorción sea más lenta y, por tanto, los niveles plasmáticos se mantengan más tiempo, se añade procaína. Esta penicilina-procaína permite conservar niveles terapéuticos alrededor de 18 horas. Se utiliza preferentemente en el tratamiento de la sífilis, la uretritis gonocócica y la neumonía neumocócica.

Si, en lugar de procaína, se añade benzatina, la duración de los niveles plasmáticos es de 10 a 15 días. Este preparado de penicilina-benzatina se utiliza para el tratamiento de la faringitis exudativa y la profilaxis de la fiebre reumática.

Además de los frecuentes efectos adversos debidos a la hipersensibilidad, pueden producirse convulsiones cuando las dosis son muy altas, y es frecuente el dolor local en el punto de punción. Particularmente, es muy dolorosa la penicilina-benzatina.

Fenoximetilpenicilina o penicilina V

Se trata de un antibiótico semejante en espectro antibacteriano a la bencilpenicilina, pero es menos potente (sus CMI son más altas). Tiene la ventaja de resistir al ácido, por lo que su absorción por vía oral es buena. Esta penicilina oral puede emplearse también en el tratamiento de la faringoamigdalitis exudativa y en las infecciones dentarias.

Penicilinas de amplio espectro

Ampicilina, amoxicilina, bacampicilina y amoxicilina-probenecid

Son también sensibles a las betalactamasas. Estos antibióticos tienen el mismo espectro y son eficaces frente a todos los grampositivos, excepto el estafilococo, por no resistir a su betalactama (penicilinasa). Cubren también a algunos gérmenes gramnegativos. Son los antibióticos de elección en las infecciones por enterococos y *Listeria*. La amoxicilina es más activa contra *Salmonella*, pero menos contra *Shigella*, que la ampicilina.

Se emplean para el tratamiento de las infecciones urinarias y las de las vías respiratorias superiores, las infecciones de la vía biliar sin obstrucción, la sinusitis y la otitis media aguda, la faringitis y la amigdalitis.

La ampicilina por vía oral se absorbe con dificultad y puede producir diarrea. Por tanto, se reserva para su administración parenteral.

La amoxicilina, sin embargo, se absorbe bien por vía oral y no produce diarrea con tanta frecuencia, por lo que para esa vía se prefiere la amoxicilina.

La bacampicilina también se utiliza por vía oral. En el intestino, se hidroliza y libera ampicilina. No presenta ventajas respecto a las anteriores. La metampicilina es semejante a la bacampicilina.

La amoxicilina, asociada al probenecid, se emplea para el tratamiento de las infecciones provocadas por gonococos que no produzcan penicilinasa. El probenecid, un uricosúrico, retrasa la eliminación de la penicilina por el riñón, por lo que prolonga el efecto de la amoxicilina.

Amoxicilina asociada a un inhibidor de las betalactamasas

El ácido clavulánico es un inhibidor de las betalactamasas; asociado con la amoxicilina, ésta recupera la eficacia frente a gérmenes que ya eran parcialmente resistentes: *Haemophilus*, *E. coli*, *Salmonella*. Además, aumenta el espectro antibacteriano, para abarcar los estafilococos, excepto los resistentes a la meticilina, y un mayor número de gramnegativos. La asociación es también

eficaz frente a los anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis*; sin embargo, no inhibe las betalactamasas de *Serratia*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*. Los efectos adversos son los mismos, excepto la intolerancia digestiva, que es mayor, con diarreas más frecuentes.

El sulbactam es otro inhibidor de las betalactamasas, semejante al ácido clavulánico, pero menos potente. Esta asociación no aporta ventajas en relación con la anterior.

Penicilinas antipseudomonas: ticarcilina, piperacilina-tazobactam

Son penicilinas de amplio espectro, mayor que el de la ampicilina, y que se denominan así por ser activas frente a *Pseudomonas*, pero no cubren todas las cepas. Cuando se pretende cubrir este germe con seguridad, no pueden utilizarse estos antibióticos. Tampoco es eficaz frente al estafilococo, porque se inactiva por su betalactamasa.

En general, se reservan para el tratamiento de las infecciones graves producidas por bacilos gramnegativos (sepsis, peritonitis, endocarditis, neumonías). Por la gravedad de estas infecciones, estos fármacos suelen utilizarse asociados a aminoglucósidos, para obtener un efecto sinérgico y ampliar el espectro.

El antibiótico que más se emplea de este grupo es la piperacilina asociada al tazobactam. Es eficaz para algunas cepas de *Pseudomonas*, y cubre también enterococos, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli* y *Haemophilus*, así como anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis*.

Además de los fenómenos alérgicos comunes a todas las penicilinas, los antibióticos de este grupo producen flebitis e hipopotasemia; también causan diarrea y se han descrito convulsiones.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa (penicilinas antiestafilococo): cloxacilina y meticilina

Son penicilinas de espectro reducido que se emplean casi exclusivamente para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Son resistentes a la betalactamasa producida por el estafilococo; por lo tanto, son eficaces frente a todos estos gérmenes, excepto los resistentes a la meticilina.

La cloxacilina es el único antibiótico del grupo disponible en nuestro país.

La meticilina no se emplea, por el elevado riesgo de afectación renal. Sin embargo, en el laboratorio sirve para determinar si el estafilococo es resistente o no a los antibióticos de este grupo. Cuando es así, no puede emplearse la cloxacilina y debe tratarse con vancomicina (Cap. 50).

Es frecuente la aparición de flebitis cuando se administra por una vía venosa periférica, y la intolerancia gastrointestinal, si se emplea la vía oral.

CEFALOSPORINAS

Introducción

Pertenecen, como las penicilinas, a los betalactámicos y constituyen un numeroso grupo de antibióticos. Para simplificar su estudio se han dividido, de acuerdo con su espectro antibacteriano, en cuatro grupos: cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación.

En general, las de primera generación cubren gérmenes grampositivos; en relación con éstas, las de segunda, y más las de tercera generación, desplazan su espectro desde los cocos grampositivos hacia los bacilos gramnegativos, aumentando su actividad frente a éstos y sin perderla frente a los grampositivos, o perdiéndola parcialmente.

Las cefalosporinas son antibióticos de reserva, como lo pueden ser la cloxacilina o las penicilinas antipseudomonas. Esto quiere decir que se emplean en caso de infecciones graves o cuando otros antibióticos han fracasado en el tratamiento. Suelen utilizarse asociadas a un aminoglucósido, tanto para ampliar el espectro como para obtener un efecto sinérgico.

Por otra parte, debe recordarse que son más caras que las penicilinas y diversos antibióticos de otros grupos.

Inicialmente, la mayor parte de los antibióticos de este grupo se administraban por vía parenteral. Pero en la actualidad hay también *cefalosporinas orales*, que ofrecen una mayor facilidad de administración. Pueden ser la alternativa a otros antibióticos (penicilinas, macrólidos o cotrimoxazol) en numerosas infecciones de gravedad media

(respiratorias superiores, neumonías, otitis, faringoamigdalitis, urinarias). Todas las cefalosporinas se eliminan por el riñón, por lo que cuando existe insuficiencia renal hay que reducir moderadamente las dosis.

Por último, una característica muy importante que se debe recordar es que ninguna de las cefalosporinas es eficaz frente a las infecciones producidas por el enterococo y *histeria*.

Reacciones adversas

Por su estructura química semejante a la de las penicilinas, son relativamente frecuentes las reacciones alérgicas, que se presentan hasta en un 5 % de los pacientes.

Además, puede haber reacciones de hipersensibilidad cruzada con aquéllas, de forma que los pacientes alérgicos a la penicilina tienen posibilidades de sufrir fenómenos alérgicos con las cefalosporinas: esto ocurre en un 10 % de los enfermos alérgicos a las penicilinas que reciben cefalosporinas.

También es frecuente la aparición de flebitis en la administración intravenosa por una vía periférica, así como dolor agudo en el punto de inyección cuando se administran por vía intramuscular. Las cefalosporinas orales o las que se excretan por vía biliar, como la ceftriaxona, pueden producir diarrea.

Cefalosporinas de primera generación (sensibles a la betalactamasa): cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefradina, cefalexina y cefadroxilo

Se definen como sensibles a la betalactamasa. Son eficaces frente a los grampositivos, incluida la mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina, porque resisten a la penicilinasa. También son eficaces sobre muchos gramnegativos, aunque no cubren las infecciones producidas por *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Serrada* y otras enterobacterias.

Ninguna de estas cefalosporinas atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no se utilizan en el tratamiento de las meningitis.

Se emplean en infecciones de gravedad media, en infecciones urinarias, otitis, neumonías, etc.

El cefadroxilo sólo se administra por vía oral.

Cefalosporinas de segunda generación (resistentes a la betalactamasa): cefamandol, cefuroxima, cefoxitina, cefonicida, cefminox, cefaclor, cefuroxima-axetilo, cefprozilo

Aunque se denominan resistentes a la betalactamasa, lo son tan sólo parcialmente. Esto significa que son más eficaces contra gérmenes del grupo de las enterobacterias, pero no frente a todos ellos. El cefamandol y la cefuroxima son activos frente a casi todas, pero específicamente no cubren las infecciones por *Pseudomonas*, *Bacteroides* y *erratia*.

La mayor aportación se debe a la cefoxitina, porque, además, es eficaz frente a gérmenes anaerobios, entre ellos *Bacteroides fragilis*.

Sin embargo, la eficacia de todas ellas frente a los grampositivos es algo menor que las de primera y tercera generación.

Se utilizan en el tratamiento de las infecciones mixtas (por aerobios y anaerobios), sobre todo en las peritonitis e infecciones ginecológicas.

Tampoco estas cefalosporinas atraviesan la barrera hematoencefálica.

La cefonicida sólo se diferencia por su tiempo de acción: puede administrarse en una sola dosis diaria.

El cefaclor, el cefprozilo y la cefuroxima-axetilo (un profármaco de la cefuroxima) son para administración oral exclusiva.

Cefalosporinas de tercera generación (antipseudomonas): cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima-proxetilo y ceftibuteno

Son resistentes a la betalactamasa. Abarcan el espectro de todas las enterobacterias y, de forma característica, son eficaces, en conjunto, frente a *Pseudomonas*. Precisamente este grupo se denomina «antipseudomonas».

La cefotaxima y la ceftriaxona combaten bien las infecciones producidas por cocos grampositivos, con la misma actividad que las cefalosporinas de primera generación, y son muy eficaces frente a los gramnegativos. Se usan, por ejemplo, en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana, para cubrir con seguridad la posibilidad de infección por neumococos resistentes a la penicilina, o de meningococos.

Por otra parte, aunque tienen un espectro muy amplio frente a los bacilos gramnegativos, es característico que no cubran bien todas las infecciones producidas por *Pseudomonas*.

La ceftazidima es la que abarca un mayor espectro de gramnegativos, entre ellos todas las especies de *Pseudomonas*. Sin embargo, pierde actividad intrínseca frente a los cocos grampositivos.

La cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima atraviesan bien la barrera hematoencefálica: son los fármacos de elección en el tratamiento de la meningitis por bacilos gramnegativos. Ésta es otra característica diferencial respecto a las cefalosporinas de generaciones anteriores.

Son antibióticos de reserva; sólo deben emplearse en infecciones producidas por gérmenes que presentan una gran resistencia a otros antibacterianos, como es el caso de *Pseudomonas*, *Serrada*, etc.

Se emplean en las neumonías graves producidas por bacilos gramnegativos, en la sepsis, en las peritonitis, en la endocarditis y en la meningitis bacteriana, generalmente asociados a aminoglucósidos.

La cefixima, la cefpodoxima-proxetilo y el cefributeno son las cefalosporinas para uso por vía oral de esta generación. Por su coste, se recomienda una utilización restringida.

Cefalosporinas de cuarta generación: cefepima y cefpiroma

La *cefepima* es el primer antibiótico de esta generación. Es resistente a las betalactamasas, y dispone de un espectro mayor frente a los gramnegativos y grampositivos que las cefalosporinas de tercera generación. Se emplea como fármaco de reserva cuando estas últimas no son suficientes. Por ejemplo, en las infecciones en enfermos neutropénicos sería más adecuado que la ceftazidima, porque también es eficaz frente al estafilococo.

La *cefproma* tiene un espectro superponible a la cefepima.

OTROS BETALACTÁMICOS

Aztreonam

Se trata de un monobactámico exclusivamente eficaz frente a enterobacterias y *Pseudomonas*. Es ineficaz frente a bacilos grampositivos y anaerobios.

Está indicado en las infecciones graves producidas por los gérmenes cuando son resistentes a otros antibióticos. También se utilizan cuando existen reacciones alérgicas a las cefalosporinas.

Los efectos secundarios o adversos son escasos.

Carbapenemes: imipenem-cilastatina, meropenem y ertapenem

Imipenem y *meropenem* tienen un amplísimo espectro de acción antimicrobiana. Abarcan desde grampositivos hasta gramnegativos, incluyendo todos los anaerobios. No cubren *Mycoplasma* ni *Chlamydia*.

La cilastatina tiene como finalidad aumentar los niveles plasmáticos del imipenem y evitar su nefotoxicidad.

Como efectos adversos es frecuente la producción de flebitis, también, las reacciones de hipersensibilidad.

Con las dosis terapéuticas máximas de imipenem pueden producirse convulsiones, que no se han descrito con el meropenem. Con ambos, existe el riesgo de sobreinfección y de aparición de cepas resistentes de *Pseudomonas*.

Son antibióticos de reserva, que se emplean en las infecciones graves cuando otros antibióticos han fracasado.

El *ertapenem*, recientemente comercializado, tiene también un amplio espectro, pero a diferencia de los anteriores, no cubre las *Pseudomonas*. Se emplea para las infecciones intraabdominales, ginecológicas y las neumonías extrahospitalarias.

CAPÍTULO 50

Aminoglucósidos y otros antibióticos bactericidas

AMINOGLUCÓSIDOS

Introducción

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas muy potentes. Constituyen un grupo muy uniforme desde el punto de vista farmacológico y en lo que respecta a su actividad bacteriana. Todos pueden producir nefrotoxicidad y ototoxicidad, y ninguno se absorbe por vía oral.

Por vía parenteral, se emplean la estreptomicina, la gentamicina, la tobramicina y la amikacina. La neomicina y la paromomicina son antibióticos mucho más tóxicos que el resto, por lo que no pueden utilizarse por esa vía. Se estudian por separado (véanse los Cuadros 50-1 y 48-4).

Amikacina, tobramicina y gentamicina

Su espectro antibacteriano abarca fundamentalmente los bacilos gramnegativos: enterobacterias y *Pseudomonas*, pero no los gérmenes anaerobios. Frente a los grampositivos son poco eficaces (no cubren las infecciones por neumocos ni buena parte de las cepas del estafilococo). Sin embargo, sí son activos frente al enterococo, si se asocian con un betalactámico (como se explicará más adelante).

El espectro antibacteriano de los tres fármacos es superponible, aunque el de la amikacina parece ser algo más amplio. Este antibiótico se man-

tiene como reserva y sólo debe utilizarse para las infecciones graves producidas por gérmenes resistentes a otros aminoglucósidos, o cuando en el hospital se observan frecuentes resistencias a la tobramicina y la gentamicina.

No se emplean como monoterapia; generalmente se asocian a penicilinas o cefalosporinas en el tratamiento de las infecciones graves producidas por bacilos gramnegativos, como sepsis, peritonitis, determinadas infecciones urinarias, endocarditis y neumonías por aspiración. Esta asociación produce un efecto sinérgico: la alteración de la pared producida por los betalactámicos facilita el paso de los aminoglucósidos a la bacteria. Esto está especialmente demostrado en el enterococo, cuya cápsula es impermeable al aminoglucósido; sólo el betalactámico le permite la entrada en la bacteria.

No atraviesan bien las barreras celulares. Por este motivo, no se absorben por vía oral y pueden ser poco eficaces o ineficaces en las infecciones producidas en el tejido pulmonar y, sobre todo, en el cerebro: no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que no pueden utilizarse para el tratamiento de la meningitis. Sin embargo, en las neumonías es útil emplearlos durante pocos días para controlar la bacteriemia acompañante a la infección pulmonar.

La administración se realiza por vía intramus-

Cuadro 50-1

AMINOGLUCÓSIDOS Y OTROS BACTERICIDAS.
DOSIS MEDIAS HABITUALES

GRUPO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS
Aminoglucósidos	Neomicina	Neomicina®	Oral o tópica
	Paromomicina	Humatín®	
	Amikacina	Biclin®	15 mg/kg/24 h
	Gentamicina	Gevramycin®	3-5 mg/kg/24 h
	Tobramicina	Tobradistin®	3-5 mg/kg/24 h
	Espectinomicina	Kempi®	2-4 g/dosis única
	Kanamicina	Kantrex®	7.5 mg/kg/12 h
	Netilmicina	Netrocín®	4-6 mg/kg/24 h
Péptidos	Estreptomicina	Estreptomicina®	1 g/24 h
	Polimixina B		
	Colistina	Colimicina®	
	Bacitracina		Administración tópica
Glucopéptidos	Gramicidina		
	Vancomicina	Diatracin®	1 g/12 h
Quinolonas	Teicoplanina	Targocid®	6 mg/kg/24 h
	Ácido nalidíxico	Ácido nalidíxico®	1 g/6 h
	Ácido oxolínico	Oribiox®	750 mg/12 h
	Ácido pipemídico	Urisan®	400 mg/12 h
	Norfloxacino	Baccidal®	400 mg/12 h
	Enoxacino	Almitil®	300 mg/12 h
	Ofloxacino	Surnox®	200 mg/12 h
	Pefloxacino	Azuben®	800 mg/24 h
	Ciprofloxacino	Baycip®	400 mg/12 h
	Levofloxacino	Tavanic®	500 mg/12-24 h
Otros bactericidas	Moxifloxacino	Actir®	400 mg/24 h
	Trimetoprima-sulfametoxazol	Septríñ®	800 mg/12 h (expresado en sulfametoxazol)
	Fosfomicina	Fosfocina®	1 g/8 h
	Metronidazol	Flagyl®	500 mg/8 h
	Ornidazol	Tinerol®	500 mg/12 h
	Tinidazol	Tricolam®	1 g/24 h

cular; también es posible hacerlo por vía intravenosa, pero en este caso el fármaco debe perfundirse diluido, en unos 20 a 30 minutos.

Se eliminan por vía renal. Por tanto, cuando existe insuficiencia renal, los niveles plasmáticos

se elevan, aumentando el riesgo de toxicidad. Para evitarla, las dosis deben distanciarse, es decir, se debe aumentar el intervalo entre ellas. El número de horas se calcula multiplicando el intervalo normal de administración (8 horas) por el valor

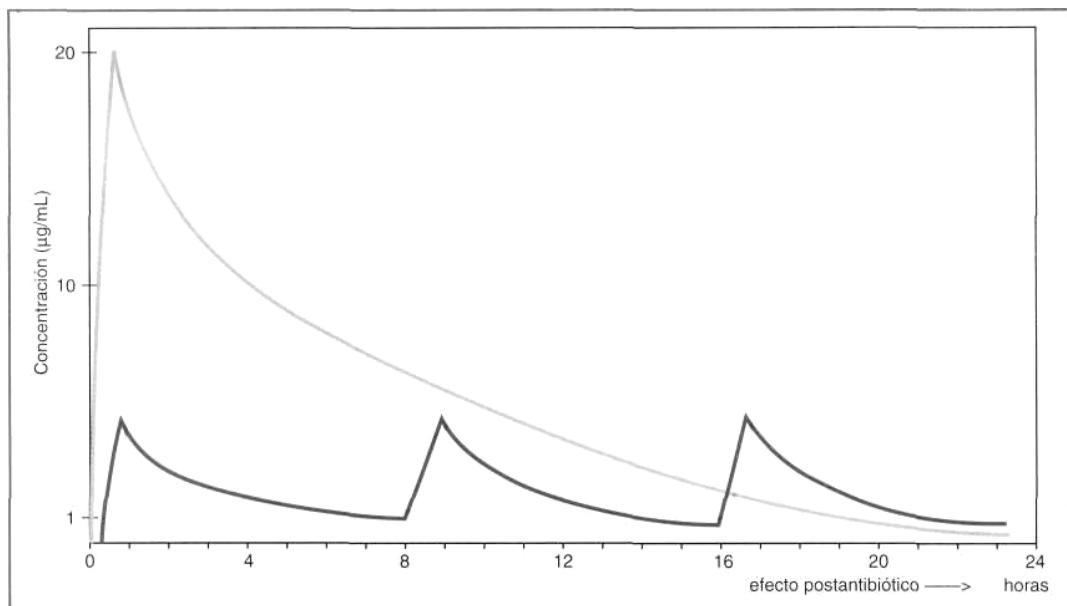


Fig. 50-1. Niveles plasmáticos de aminoglucósidos con dosis convencionales cada 8 horas, y con dosis única.

de la creatinina plasmática del paciente. Éste será el tiempo entre las dosis. Por ejemplo, si un paciente tiene 3 mg/dL de creatinina plasmática, las dosis se administrarán cada 24 horas (3×8 horas). Sin embargo, este nomograma, como otros, es aproximativo, y por tanto puede conducir a errores graves, por lo que para ajustar las dosis y los

intervalos adecuadamente deben determinarse los niveles plasmáticos. Respecto a la gentamicina y la tobramicina, el nivel máximo o «pico» (media hora después de administrada la dosis) debe ser, al menos, de $8 \mu\text{g}/\text{mL}$, y el mínimo o «valle» (justo antes de administrarse la dosis) no superior a $2 \mu\text{g}/\text{mL}$. En el caso de la amikacina, los niveles te-

Cuadro 50-2

INTERVALO ENTRE DOSIS DE AMINOGLUCÓSIDOS, EMPLEADOS EN ADMINISTRACIÓN ÚNICA

ACLARAMIENTO DE CREATININA	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
60-120 mL/min		24 h
40-60	7 mg/kg para la tobramicina y la gentamicina, si >20 mL/min de aclaramiento de creatinina	36 h
20-40		48 h
<20	Dosis e intervalos, según uso tradicional, no en dosis única	

rápéticos son, respectivamente, 25 y 6.

Las dosis de gentamicina y tobramicina necesarias para conseguir estos niveles son de 3 a 5 mg/kg/24 h repartidos en 3 partes; tradicionalmente, se administra 1 mg/kg/8 h. En el caso de la amikacina, la dosis es de 15 mg/kg, en 2-3 partes.

En los últimos años se ha consolidado el uso de estos antibióticos en administración única. Se pretende con ello asegurar unos niveles óptimos para alcanzar la máxima eficacia (Cap. 48) y, además, disminuir la nefrotoxicidad y facilitar su administración (una dosis diaria o menos) (Fig. 50-1). Estos objetivos se consiguen porque los aminoglucósidos tienen dos efectos característicos:

1. Su efecto depende de las *dosis*: incrementan su poder bactericida cuando se aumentan las concentraciones hasta alcanzar 10 veces la CMI. Esto, por ejemplo, no ocurre con los betalactámicos (Cap. 48).
2. Tienen un *efecto postantibiótico*: como consecuencia de las dosis elevadas del antibiótico, aunque tiempo después los niveles sean muy bajos o indetectables, no se produce multiplicación de gérmenes; no hay crecimiento bacteriano de gérmenes gramnegativos.

Por tanto, en la actualidad se recomienda administrar los aminoglucósidos en dosis única cada 24 horas (o más si el paciente presenta insuficiencia renal). Pero si el aclaramiento es inferior a 20 mL/min, entonces la administración debe hacerse de forma tradicional, como se ha explicado anteriormente. Otra contraindicación para la dosis única es la endocarditis bacteriana (Cuadro 50-2).

Las dosis de gentamicina y tobramicina en administración única son de 7 mg/kg, y el intervalo, de 24 horas. Si el aclaramiento no es normal, se ajusta de acuerdo con el Cuadro 50-2. Las dosis de amikacina son de 15 a 20 mg/kg. Inicialmente, es necesario determinar el «pico» de concentración plasmática para asegurar el nivel óptimo, que debe estar entre 15 y 22 µg/mL. Entre las 6 y 12 horas, se determinará otro nivel, extrapolándose en la curva el nivel inferior a 1, donde se entiende que empieza el efecto postantibiótico. El tiempo de efecto postantibiótico no es superior a 8 horas. De esta forma, se puede calcular

el punto de administración, que será aproximadamente de 24 horas con una función normal. La determinación de los niveles plasmáticos se repetirá a las 6-12 horas, para asegurarse de que la curva de niveles se mantiene sin modificaciones apreciables.

Por otro lado, en cuanto a los niveles de creatinina, se deben determinar con frecuencia para poder ajustar las dosis del fármaco a las variaciones de la función renal que el paciente presente. Como se ha señalado, la dosis única no se recomienda si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 mL/min, y en la endocarditis bacteriana.

La duración del tratamiento no debe ser superior a 10 días, por el elevado riesgo de toxicidad que supone.

Las reacciones adversas se limitan prácticamente a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad (afeción vestibular y coclear). La ototoxicidad suele ser irreversible; no así la nefrotoxicidad. Con la dosis única, el riesgo de nefrotoxicidad disminuye, porque a partir de una determinada dosis, no hay incremento de toxicidad.

El riesgo aumenta también en los pacientes con insuficiencia renal o en estado de hipoperfusión renal (shock), y cuando estos antibióticos se asocian a otros fármacos nefrotóxicos.

Tanto la afectación renal como la ótica dependen también de la duración del tratamiento.

Otros aminoglucósidos de administración parenteral

La *estreptomicina* se considera un antibiótico de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Produce ototoxicidad apreciable, probablemente por la duración del tratamiento.

La *kanamicina*, de espectro similar a la tobramicina y la gentamicina, no se emplea debido a su toxicidad. Sin embargo, se mantiene como fármaco de segundo orden en la tuberculosis cuando existen resistencias.

La *espectinomicina* no produce ni ototoxicidad ni nefrotoxicidad. Sólo se utiliza como alternativa en el tratamiento de las infecciones producidas por gonococos (uretritis, vaginitis, faringitis).

Neomicina y paromomicina

Por su gran toxicidad, sólo se usan en aplicación tópica y oral, porque no se absorben por estas vías. Se emplean para destruir la flora intestinal saprofita en la encefalopatía hepática y para la preparación del colon para la cirugía.

Junto a otros antibióticos, sirven para el tratamiento de infecciones superficiales en forma de pomadas o colirios.

La *paromomicina* es eficaz como antiparasitario y se menciona en el Capítulo 55.

PÉPTIDOS

Polimixina B, polimixina E o colistina, bacitracina y gramicidina (Cuadros 50-1 y 48-4) Todos ellos son nefrotóxicos si se administran por vía parenteral. Se emplean de modo exclusivo en aplicación tópica en colirios, o para el tratamiento de las infecciones intestinales, aprovechando que no se absorben por vía oral.

Como excepción, se ha utilizado la colistina, administrada por vía parenteral en el tratamiento del *Acinetobacter* multirresistente.

ANTIBIÓTICOS FRENTE AL ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA METICILINA

Glucopéptidos: vancomicina y teicoplanina

(Cuadros 50-1 y 48-4)

Son antibióticos bactericidas de espectro reducido y eficaces frente a gérmenes grampositivos, en particular frente a todas las cepas de estafilococo resistente a la meticilina: *S. aureus* (SAMR) y *S. epidermidis*. Únicamente se emplean en infecciones graves debidas a este germe: sepsis y endocarditis. En estos casos, se asocian aminoglucósidos.

La vancomicina puede estar indicada en las meningitis producidas por estafilococo, pero determinando los niveles del antibiótico, porque atraviesa mal la BHE. Por vía oral, se emplea para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producida por la proliferación de *Clostridium difficile*, a su vez inducida por la administración de clindamicina y otros antibióticos (Cap. 51); pero como alternativa, después del metroni-

dazol. Es rara su ototoxicidad y más frecuente su nefrotoxicidad, sobre todo si se asocia con otro antibiótico nefrotóxico, como un aminoglucósido. También produce flebitis y escalofríos con fiebre. Tras su administración puede producir hipotensión. Se han descrito los síndromes del «cuello rojo» y del «hombre rojo», consistentes en un cuadro de rubefacción, eritema, vasodilatación, sofoco e hipotensión, producido por la liberación de histamina y, al parecer, desencadenado por una administración demasiado rápida. La infusión de las dosis siguientes muy lentamente reduce la posibilidad de aparición de estos fenómenos.

La teicoplanina es semejante a la vancomicina, pero se han descrito resistencias, sobre todo de estafilococos coagulasa negativos. Al parecer, con este antibiótico la tolerancia es mejor, no presentándose el fenómeno del «hombre rojo». Sin embargo, sí se ha descrito ototoxicidad y nefrotoxicidad, aunque no produce flebitis.

Mupirocina

Sólo se emplea en aplicación tópica, cuando el germe involucrado es un *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR), aplicado en la mucosa nasal, después de confirmar la existencia del germe mediante un frotis de la zona.

Nuevos antibióticos antiestafilococos

La quinupristina/dalfopristina y el linezolid son también fármacos eficaces frente al estafilococo resistente a la meticilina, pero se exponen en el Capítulo 51 porque son bacteriostáticos afines a los macrólidos.

QUINOLONAS (Cuadros 50-1 y 48-4)

Las quinolonas de primera generación (*ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemídico*) sólo son eficaces frente a bacilos gramnegativos, pero no frente a *Pseudomonas*. Por otra parte, sólo se emplean para el tratamiento de las infecciones urinarias, porque únicamente alcanzan niveles suficientes en la vía urinaria.

Las fluoroquinolonas, o quinolonas de segunda generación, tienen un espectro más amplio, que abarca más bacilos gramnegativos, *Pseudomonas*

y *Haemophilus*, aunque son poco eficaces frente a anaerobios. Además, cubren gérmenes grampospositivos: enterococo y algunas cepas de estafilococo, y *histeria*. Son también eficaces frente a *Chlamydia* y *M. pneumoniae*.

El ciprofloxacino alcanza niveles plasmáticos suficientes para el tratamiento de las infecciones generales. Como ventajas adicionales destaca su excelente difusión a los tejidos, y que se administra en dosis única.

Se emplea en el tratamiento de las infecciones urinarias y gastrointestinales (entre ellas, la diarrea del viajero), en las artritis y en las osteomielitis; también es eficaz en las uretritis gonococica y por *Chlamydia*. Es un antibiótico a considerar cuando existen infecciones por *Pseudomonas*.

El ofloxacino y el pefloxacino son semejantes al ciprofloxacino.

Recientemente se han comercializado las *quinolonas de tercera generación*. Están disponibles el levofloxacino y el moxifloxacino. Son unos excelentes antibióticos de amplio espectro, muy eficaces para las infecciones graves, como la neumonía nosocomial y la sepsis. También se administran en dosis única, y la difusión a los tejidos es, asimismo, excelente.

La incidencia de efectos adversos del grupo es baja. Pueden producirse molestias digestivas y fenómenos de hipersensibilidad. Se han descrito alteraciones del sistema nervioso central (SNC): cefalea, vértigos, temblor e insomnio. Se depositan en el cartílago articular, lo que puede producir erosiones. Por este motivo, están contraindicados durante el embarazo y en los niños, porque pueden alterar el crecimiento. Sin embargo, no es frecuente la aparición de artralgias.

El grupo, en conjunto, tiene el inconveniente del rápido incremento de resistencias que se está observando.

OTROS ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS

Sulfamidas: trimetoprima-sulfametoaxazol (cotrimoxazol) (Cuadros 50-1 y 48-4) Durante mucho tiempo, las sulfamidas han ocupado un importante capítulo en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, hoy en día, debido al gran número de resistencias que

se han presentado, su uso se limita a la asociación trimetoprima-sulfametoaxazol (cotrimoxazol) y a la salazopirina (tan sólo en la enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); algunas otras sulfamidas se utilizan asociadas a otros quimioterápicos en el tratamiento del paludismo (Cap. 55).

Son bacteriostáticos porque interfieren en la vía metabólica del ácido fólico. Sin embargo, se mencionan aquí porque la asociación cotrimoxazol se comporta como bactericida.

El cotrimoxazol es la asociación de la trimetoprima y el sulfametoaxazol, este último perteneciente a las sulfamidas. Inhiben distintas enzimas en la vía metabólica del ácido fólico. Su asociación produce efectos bactericidas, aunque por separado ambos se comporten como bacteriostáticos. La asociación sinérgica más apropiada en peso es la compuesta por una parte de trimetoprima y cinco de sulfametoaxazol.

Su espectro abarca gérmenes grampospositivos y gramnegativos, excepto enterococos y *Pseudomonas*. También es eficaz frente a *Pneumocystis carinii*. Es el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones urinarias; en la neumonía por *Pneumocystis carinii* (Cap. 55); en la gastroenteritis por *Shigella*; en la otitis media aguda, como alternativa a la ampicilina; y en la brucelosis, como alternativa a las tetraciclinas. También se utiliza en la profilaxis de las infecciones respiratorias en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y en la fiebre tifoidea.

A la trimetoprima se le atribuyen pocos efectos secundarios. Pero el sulfametoaxazol, como sulfamida, puede producir efectos adversos en un 10 % de los pacientes. Los más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia). Entre las reacciones alérgicas que se pueden observar, son frecuentes la fotosensibilidad, la urticaria y la «fiebre producida por medicamentos». Pueden ocasionar leucocitopenia y trombocitopenia. Las manifestaciones alérgicas y las alteraciones hematológicas son más frecuentes y graves en los pacientes portadores del VIH.

Como con todas las sulfamidas, deben ingerirse abundantes líquidos, para evitar la nefropatía por depósitos de compuestos cristalizados del fármaco.

Fosfomicina

Sólo se utiliza para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Metronidazol

Quimioterápico muy activo frente a bacterias anaerobias (incluido *B. fragilis*) y protozoos (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*). No es eficaz frente a otras bacterias distintas de los gérmenes anaerobios (Cap. 55).

Además de utilizarse en las infecciones debidas a los gérmenes mencionados, se emplea, asociado a otros antibióticos, para el tratamiento de las infecciones mixtas cuando intervienen bacterias anaerobias. Por ejemplo, se asocia a la ampicilina y la tobramicina en el tratamiento de las in-

fecciones abdominales, como la peritonitis. También se administra en infecciones pélvicas y en la osteomielitis, si se sospecha la presencia de anaerobios. Está también indicado en el absceso cerebral, porque atraviesa bien la barrera hematoencefálica. Es el antibiótico de elección para administración oral en la colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*.

Tras su administración, pueden presentarse náuseas, boca seca y sabor metálico. Además, causa neuropatía periférica, ataxia, convulsiones y efecto «antabús» con la ingestión de alcohol. Aunque no están comprobados en los seres humanos, se han observado efectos teratógenos en animales de experimentación, por lo que no debe administrarse durante el embarazo.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1. Los aminoglucósidos son antibióticos nefrotóxicos. Debe determinarse frecuentemente la creatinina en plasma, así como los niveles terapéuticos, para evitar la toxicidad. Por la misma razón, no se aconseja un tratamiento que se prolongue durante más de 10 días.
 2. Actualmente, el aminoglucó-
 3. sido se emplea en administración única.
 4. Si el aminoglucósido se administra por vía intravenosa, no hay que olvidar que se debe diluir y perfundir en 20-30 min.
 5. La vancomicina administrada con excesiva rapidez puede producir el síndrome del «cuello rojo» o «del hombre rojo». Al menos las primeras dosis deben perfundirse con lentitud.
- 
- Con el empleo del cotrimoxazol, es conveniente asegurar una abundante ingestión de líquidos.

CAPÍTULO 51

Antibióticos bacteriostáticos

TETRACICLINAS

Tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina y demeclociclin

Son antibióticos bacteriostáticos, de espectro muy amplio. Son más eficaces frente a gérmenes grampositivos que frente a los gramnegativos, aunque también cubren infecciones producidas por muchos gérmenes de este grupo. Asimismo, son activos frente a *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Spirochaeta*, *Nocardia* y *Actinomyces*.

En la actualidad existen antibióticos menos tóxicos y más eficaces que las tetraciclinas, por lo que su uso se ha reducido drásticamente. Sin embargo, se utilizan en clínica para la uretritis no gonocócica (*Chlamydia*), la rickettsiosis y la brucellosis, y como alternativa a la eritromicina, en la neumonía por *Mycoplasma*. También se emplean en el tratamiento del cólera.

La doxiciclina es la más utilizada, y se absorbe mejor por vía oral. Produce con más frecuencia fotosensibilización.

La demeclociclina se utiliza exclusivamente para el tratamiento del «síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética» (SIADH).

La minociclina se emplea en el tratamiento del acné. Un efecto secundario característico y que la diferencia de las demás es la producción de vértigo.

Los efectos adversos son frecuentes en general, todas las tetraciclinas pueden producir náuseas y vómitos por irritación de la mucosa gástrica, diarrea por sobreinfección, infecciones fúngicas en la boca y la vagina, y fotosensibilización. La pigmentación antiestética de los dientes aparece en los tratamientos prolongados. En dosis altas, y en especial durante el embarazo, pueden producir hepatotoxicidad.

Por otra parte, no deben utilizarse a partir del quinto mes de embarazo ni hasta después de los 12 años, porque producen alteraciones óseas con retraso del crecimiento.

No deben ingerirse con leche y derivados, porque interfieren en su absorción al combinarse con metales. Por el mismo motivo, no se administrarán junto con antiácidos, laxantes e inhibidores de los receptores H₂ de la histamina.

CLORANFENICOL Y TIANFENICOL

Bacteriostáticos de amplio espectro, tienen sin embargo indicaciones muy concretas y se emplean de forma restringida por su toxicidad.

El cloranfenicol se utiliza como alternativa en las salmonelosis (fiebre tifoidea) y en las infecciones por *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Es uno de los antibióticos más eficaces en las infecciones producidas por bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides fragilis*.

Los efectos adversos son graves, aunque no aparecen con frecuencia. Se puede producir depresión medular, que depende de la dosis y que es reversible tras la supresión del antibiótico. Además de este efecto, puede producirse una aplasia medular mortal en uno de cada 25 000 pacientes. Este efecto es idiosincrásico, no está relacionado con la dosis y sólo se observa con el cloranfenicol.

Son frecuentes la intolerancia gástrica (vómitos, diarreas y dolor abdominal) y la candidiasis bucal.

El cloranfenicol se elimina por la orina en forma conjugada. Sin embargo, el tianfenicol se elimina por el riñón en forma activa, por lo que cuando existe insuficiencia renal es preciso ajustar las dosis.

Debido a los posibles efectos adversos y a que existen antibióticos más ventajosos, apenas se emplean.

MACRÓLIDOS

Eritromicina, azitromicina, claritromicina, espiramicina, josamicina, midecamicina, roxitromicina y telitromicina

Eritromicina

Tiene un espectro similar al de la bencipenicilina. Es eficaz frente a gérmenes grampositivos, incluido los estreptococos y gran número de cepas de estafilococos. Además, es específicamente activa contra *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia*, *Treponema* y *Bordetella pertussis*.

Se utiliza como antibiótico de elección en la neumonía por *Legionella*, la neumonía por *Mycoplasma* y, como alternativa, en las infecciones por *Chlamydia*. También es útil en la otitis aguda o la sinusitis, y como profilaxis de la fiebre reumática (también como alternativa).

Cuando la causa de una neumonía extrahospitalaria es dudosa, también se utiliza la eritromicina, porque es eficaz frente a los tres gérmenes más frecuentemente involucrados (neumococos, *Legionella* y *Mycoplasma*).

También puede sustituir a la bencipenicilina o la cloxacilina, cuando el paciente presenta reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas.

No se puede utilizar en las infecciones del sistema nervioso central, porque no atraviesa la BHE.

Los efectos secundarios son escasos. Los más frecuentes son la intolerancia digestiva con dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. Como se recomienda tomar este antibiótico con el estómago vacío, el malestar gástrico es más evidente y sólo desaparece con la ingestión de alimento.

Es poco frecuente la aparición de colestasis intrahepática, que desaparece cuando se interrumpe la administración del fármaco.

La administración intramuscular es muy dolorosa, por lo que se debe evitar esta vía.

Clarithromicina

Es similar a la eritromicina, pero algo más activa frente a *Mycoplasma* y *Haemophilus influenzae*, y frente a grampositivos. Causa menos intolerancia digestiva. Resulta eficaz para erradicar *H. Pilory* en la úlcera gastroduodenal. Sustituye a la eritromicina cuando existe intolerancia gástrica.

Azitromicina

Es similar a la eritromicina, pero más activa frente a *Mycoplasma* y *Haemophilus influenzae*. Produce menos intolerancia digestiva. Es eficaz en la uretritis por *Chlamidia* y otras infecciones de transmisión sexual. Tiene la ventaja de ser efectiva administrada en una sola dosis diaria, únicamente durante tres días. También se comercializa para administrar por vía intravenosa.

Espiramicina

Es semejante a la eritromicina, pero con mucha menor actividad en general. Sin embargo, es más eficaz contra *Toxoplasma*.

AFINES A LOS MACRÓLIDOS

Clindamicina

Cubre con seguridad las infecciones producidas por gérmenes grampositivos, incluidos los estafilococos. Es ineficaz frente a los gramnegativos, excepto *Haemophilus influenzae*, y los gérmenes anaerobios: se utiliza principalmente para el tratamiento de las infecciones por anaerobios, in-

Cuadro 51-1

ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS. DOSIS MEDIAS HABITUALES

GRUPO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS MEDIA HABITUAL
Tetraciclinas	Tetraciclina	Tetraciclina®	500 mg/12 h
	Clortetraciclina	Aureomicina®	500 mg/6 h
	Oxitetraciclina	Terramicina®	500 mg/6 h
	Doxiciclina	Vibracina y Vibravenosa®	100 mg/6 h
	Minociclina	Minocin®	100 mg/6 h
	Demeclociclina	Ledermycin®	150 mg/6 h
Aminofenoles	Cloranfenicol	Chloromycetin®	1000 mg/8 h
	Tianfenicol	Urfamicin®	500 mg/8 h
Macrólidos	Eritromicina	Pantomicina®	500-1000 mg/6 h
	Azitromicina	Zitromax®	500 mg/24 h (3 días)
	Claritromicina	Klacid®	250-500 mg/12 h
	Roxitromicina	Rulide®	150 mg/12 h
	Espiramicina	Rovamycine®	500 mg/6 h (4 días máximo)
	Josamicina	Josamina®	1000 mg/12 h
	Midecamicina	Myoxam®	600 mg/12 h
Afines a macrólidos	Clindamicina	Dalacin®	300-900 mg/6 h
	Quinupristina/Dalfopristina	Synercid®	500 mg/8 h
	Linezolid	Zyvoxid®	600 mg/12 h
Rifamicinas	Rifampicina	Rifaldin®	600 mg/12-24 h
	Rifabutina	Ansatipin®	450-600 mg/24 h

cluido *Bticteroicetes fragilis*. No se usa en infecciones del sistema nervioso central porque, como la eritromicina, no atraviesa la BHE. Es muy frecuente su aplicación junto a un aminoglucósido en infecciones mixtas abdominales o en la neumonía por aspiración. También sustituye a la penicilina en las infecciones producidas por anaerobios cuando el paciente es alérgico a este antibiótico.

Si existe insuficiencia renal o hepática, las dosis deben reducirse porque se prolonga la semivida del antibiótico.

Puede causar reacciones alérgicas cutáneas, náuseas y vómitos, aunque no es frecuente. Es mucho más habitual la aparición de diarrea (30 %). El efecto adverso más característico y peligroso es la aparición de colitis pseudomembranosa en un 2 % de los pacientes que presentan diarrea. Esta

colitis se debe a *Clostridium difficile*, que prolifera por la alteración de la microflora intestinal debida a la clindamicina. Hay otros antibióticos que pueden producir el mismo cuadro, como la ampicilina, aunque con menor frecuencia.

Se trata específicamente con metronidazol por vía oral o intravenosa, o con vancomicina por vía oral, como alternativa.

Quinupristina/dalfopristina

Es una asociación con efecto sinérgico bacteriostático frente a los grampositivos. Muy eficaz, debe reservarse para las infecciones graves producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y, más específicamente, cuando existe resistencia relativa a la vancomicina. Asimismo, está indicada en las infecciones producidas por enterococo resistente a la vancomicina.

Linezolid

También bacteriostático, es muy eficaz frente a los gérmenes grampositivos, reservándose para los mismos gérmenes que el antibiótico anterior. Parece tener una buena difusión a los tejidos, por lo que es eficaz en las neumonías producidas por SARM, aunque todavía la experiencia de que se dispone es escasa.

Rifampicina y rifabutina

La rifampicina es un antibiótico de amplio espectro, pero de uso limitado a muy pocas indicaciones; se emplea como tuberculostático de primera elección (Cap. 52) en la profilaxis de la meningitis meningocócica y, asociado a la vancomicina y la gentamicina, en las infecciones graves producidas por estafilococos (endocarditis sobre prótesis).

La utilización más frecuente, con diferencia, es en la tuberculosis, asociado a otros tuberculostáticos (cuando se administra junto con etambutol, isoniazida u otros, la aparición de resistencias es mucho menos frecuente). En esta indicación se considera el fármaco de elección. También se aplica en el tratamiento de la lepra.

Su metabolismo depende del hígado. Sólo debe reducirse la dosis en caso de que exista insuficiencia hepática.

Los pacientes deben ser advertidos de la inten-

sa coloración roja anaranjada de la orina que produce el antibiótico. También colorea las heces y las lágrimas, entre otras secreciones; por lo tanto, puede por ello teñir las lentillas blandas.

Son frecuentes las molestias gástricas después de la ingestión del producto, pero rara vez produce náuseas y vómitos. Los enfermos pueden presentar prurito y manifestaciones alérgicas en la piel. Puede observarse una elevación transitoria de las enzimas hepáticas y la coleemia. No es infrecuente la aparición de fatiga y somnolencia.

Puede producir alteraciones embrionarias, por lo que no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo.

Desde un punto de vista clínico, tiene interés señalar que puede aumentar el metabolismo de determinados fármacos por inducción enzimática. Por ejemplo, acelera el metabolismo de los anticonceptivos, disminuyendo su eficacia. También es preciso elevar las dosis de las dicumarinas para conseguir la misma anticoagulación en presencia de rifampicina. De igual forma, deben aumentarse las dosis de glucocorticoides, para conseguir el mismo efecto.

La rifabutina es más eficaz frente a las micobacterias; se reserva para el caso de aparición de resistencias. Los efectos adversos son semejantes a los de la rifampicina.

CAPÍTULO 52

Tratamiento de la tuberculosis y de la lepra

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS:

TUBERCOLOSTÁTICOS (Cuadro 52-1) El tratamiento de cualquier forma de tuberculosis (ya sea pulmonar, la más frecuente, o meningitis, osteomielitis o siembra miliar) debe realizarse con una asociación de tuberculostáticos y durante largo tiempo. Esto se debe a la relativa dificultad de acción de estos fármacos, por la frecuente localización intracelular del *Mycobacterium*, y a que cuando se administra un solo tuberculostático se crean resistencias con mucha facilidad. Según su eficacia se dividen en fármacos de primera elección, o de primera línea, y fármacos secundarios o adyuvantes. La asociación de tres fármacos de primera elección es el tratamiento habitual en la tuberculosis, cuando se trata por primera vez. Los de segunda elección se utilizan si aparecen resistencias o efectos adversos graves con los fármacos de primera línea.

Fármacos de primera elección

Isoniazida o hidrazida del ácido isonicotínico (INH)

Se comporta como bactericida y es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la tuberculosis. Es también el fármaco de elección para la profilaxis de la tuberculosis, administrada sin la asociación de otros tuberculostáticos.

Se emplea por vía oral (con absorción completa) y parenteral, con muy buena distribución, por lo que alcanza niveles elevados en los tejidos. Se utiliza especialmente en el tratamiento de la meningitis tuberculosa porque atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE).

En un apreciable número de pacientes se observa una transitoria elevación de las transaminasas, que se normalizan posteriormente (con mayor frecuencia, si el paciente recibe rifampicina).

Sin embargo, un reducido número de estos enfermos presentará hepatitis. Este cuadro no está relacionado con la dosis, pero sí con la edad (la incidencia aumenta por encima de los 35 años), el consumo habitual de alcohol y la existencia de hepatitis alcohólica.

La neuritis periférica es otro efecto adverso que depende de la dosis; se debe a que la INH acelera la eliminación de piridoxina o vitamina B₆. No suele aparecer si las dosis de INH no superan los 5 mg/kg/24 h. La adición de 10 a 50 mg/24 h de piridoxina evita la aparición de esta complicación, y debe administrarse a los que puedan tener un déficit de piridoxina (diabetes, alcoholismo, malnutrición).

También es frecuente la aparición de reacciones alérgicas cutáneas (eritema generalizado y urticaria).

Cuadro 52-1

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
Y DOSIFICACIÓN DE TUBERCULOSTÁTICOS

FÁRMACOS	DURACIÓN	TIEMPO TOTAL
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida	2 primeros meses	6 meses 7 a 10 meses (en caso de tuberculosis osteoarticular, del SNC, o miliar)
Rifampicina + isoniazida	4 meses restantes	
FÁRMACOS	N. COMERCIAL	DOSIS
Isoniazida	Cemidón®	5 mg/kg/día
Rifampicina	Rifaldín®	600 mg/kg/día
Pirazinamida	Pirazinamida Prodes®	25 mg/kg/día
Etambutol	Myambutol®	10 mg/kg/día

Rifampicina (Cap. 51)

Se comporta frente a *M. tuberculosis* como bactericida. Junto a la INH, es el fármaco seleccionado como tratamiento inicial. Alcanza niveles adecuados en todos los órganos, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR), los focos caseosos y las células fagocíticas.

En conjunto, los efectos adversos son poco frecuentes, excepto las molestias gastrointestinales. Pueden producirse también ictericia y elevación de las enzimas hepáticas.

La rifampicina se comporta como inductor enzimático, de forma que se acelera el metabolismo de muchos fármacos: anovulatorios, anticoagulantes orales, glucocorticoides, anticonvulsivos.

Pirazinamida

Es especialmente efectiva frente a gérmenes de crecimiento intracelular (en los macrófagos), probablemente porque es eficaz en medio ácido. Sin embargo, cuando el componente inflamatorio disminuye y el pH aumenta, dicha eficacia desaparece. Por ello, suele emplearse en los períodos iniciales de tratamiento.

El efecto adverso más importante es la hepatotoxicidad. Sin embargo, la pirazinamida, asociada a la isoniazida y la rifampicina, no incrementa el

riesgo de hepatitis durante los dos primeros meses de tratamiento.

Puede producir también hiperuricemia y artralgias asociadas, que mejoran con el empleo de ácido acetilsalicílico.

Etambutol

Aunque menos activo que los fármacos anteriores, se incluye dentro de los fármacos de primera línea. Se comporta como bacteriostático, aunque en dosis altas puede actuar como bactericida.

Tiene como inconveniente la rápida aparición de resistencias frente al fármaco, por lo que no puede utilizarse en ningún caso sin asociarlo a otros tuberculostáticos.

Tiene pocos efectos adversos, pero puede producir neuritis óptica retrobulbar, con pérdida de visión y alteración en la percepción de los colores. Tras la supresión del fármaco, esta complicación suele desaparecer. Por ello, antes de iniciar el tratamiento debe conocerse con exactitud la visión del paciente, para poder detectar, con posterioridad, cualquier alteración que pueda aparecer a lo largo del mismo. Por este motivo, no se emplea en los niños.

Estreptomicina

Es también bactericida frente a *Mycobaeterium tuberculosis*. Su efecto adverso más destacado es

la ototoxicidad vestibular (vértigo) y, menos frecuentemente, la sordera. La nefrotoxicidad no es usual; es más relevante en el caso de la kanamicina y la capreomicina.

Se estudia también en el Capítulo 50.

Fármacos secundarios

El ácido paraaminosalicílico (RAS) se utiliza muy poco en la actualidad, por ser menos eficaz y más tóxico que el etambutol. Su efecto secundario más frecuente es la irritación gástrica y la diarrea. Son también frecuentes las reacciones alérgicas. Se recomienda su empleo en los niños, en lugar del etambutol, porque en ellos es difícil detectar las alteraciones visuales de la neuritis óptica.

La rifabutina (del grupo de la rifampicina, más eficaz frente a *Mycobacterium*), así como la etionamida, la cicloserina, la capreomicina, la kanamicina, la amikacina y el ciprofloxacino son alternativas al tratamiento cuando existen resistencias, cada vez más frecuentes, a los fármacos de primera elección.

Quimioprofilaxis

La prueba de la tuberculina, o Mantoux, junto a otros factores de riesgo, ayuda a clasificar a los enfermos que tienen más posibilidades de sufrir una infección tuberculosa.

A continuación se indican, en forma resumida, las principales circunstancias que obligan a realizar la profilaxis:

1. Personas infectadas por el VIH, con prueba de tuberculina positiva.
2. Cuando la prueba de la tuberculina sea positiva y se observen lesiones no activas en la radiografía de tórax.
3. Familiares que convivan con un paciente recurrentemente diagnosticado de tuberculosis.
4. Cualquier persona en la que se haya producido conversión tuberculínica en los dos últimos años.
5. Pacientes con prueba de la tuberculina positiva y un elevado riesgo de sufrir la enfermedad (en el tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores, en la leucemia, en la diabetes, en la sifilis, y en los pacientes drogadictos).

En cualquier caso, debe sopesarse el riesgo de sufrir la enfermedad y los posibles efectos adversos del fármaco. Los niños y los adolescentes tienen más posibilidades de sufrir la enfermedad ya menos de presentar efectos tóxicos. Sin embargo, por encima de los 35 años de edad, el riesgo de toxicidad es más elevado. Actualmente se ofrece un tratamiento profiláctico a todos los grupos mencionados anteriormente, sin tener en cuenta la edad, porque siempre es mayor el riesgo de sufrir la enfermedad.

La isoniazida es el fármaco más eficaz para la profilaxis de la tuberculosis, y con el que se logra evitar la enfermedad a más de las dos terceras partes de aquellos en los que la prueba de la tuberculina se convierte en positiva. La duración de este tratamiento es de seis meses.

La alternativa es la rifampicina, con la misma duración. Existe otra pauta reciente de isoniazida y rifampicina, durante dos meses.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico de la tuberculosis siempre se ha realizado con tres o cuatro antibióticos o quimioterápicos durante períodos de nueve meses, continuando con dos o tres fármacos hasta alcanzar los 18-24 meses. Posteriormente se aceptó el régimen inicial de nueve meses seguido de un tratamiento con dos fármacos de primera elección hasta completar los doce meses. En 1983 se adoptó la pauta de nueve meses, primero con tres fármacos (rifampicina, isoniazida y etambutol), en los tres primeros meses, para reducir después a dos, hasta completar el tiempo.

La recomendación actual para el tratamiento de los casos iniciales o nuevos infectados es la asociación, durante dos meses, de *rifampicina*, *isoniazida* y *pirazinamida*, continuando, durante cuatro meses más, sólo con los dos primeros fármacos.

Si a los tres meses se sigue detectando el bacilo en el esputo, debe reconsiderarse el tratamiento: pueden haberse producido resistencias a los fármacos utilizados. Hasta que se determine la sensibilidad del bacilo, suele asociarse etambutol. Si hay resistencias a los fármacos, se recurre a los de segunda elección, mencionados anteriormente.

Cuadro 52-2**DOSIFICACIÓN Y PAUTAS DE TRATAMIENTO EN LA LEPROZA**

FORMA DE LEPROZA	TIEMPO TOTAL			
Tuberculoide	Dapsona	Sulfona®	100 mg/día	Primer mes
	Rifampicina	Rifaldín®	300 mg/día	
Lepromatosa	Dapsona	Sulfona®	100 mg/día	7 meses siguientes
	Rifampicina	Rifaldín®	600 mg/día	
	Clofamizina	Lampren®	300 mg/día	Más de 2 años
	Dapsona	Sulfona®	100 mg/día	
	Clofamizina	Lampren®	50 mg/día	Siguientes

te. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad crónica que requiere un tratamiento largo, debe confirmarse que el paciente ha tomado diariamente la medicación.

En el caso de la tuberculosis extrapulmonar (sobre todo en casos graves, como la meningitis o la siembra miliar, la tuberculosis osteoarticular, renal o ganglionar), se recomienda continuar el tratamiento durante 7 a 10 meses.

TRATAMIENTO DE LA LEPRA (Cuadro 52-2)

El tratamiento de la lepra es muy prolongado. Se recomienda la asociación de dapsona y rifampicina durante tres años, aproximadamente, y continuar después con dapsona, en menores dosis, durante 20 años.

La respuesta al tratamiento es muy lenta, pero además suelen producirse reagudizaciones de la enfermedad como respuesta al tratamiento: puede aparecer eritema nudoso, que se trata con prednisona, y otras reacciones agudas, como neuritis y eritema necrótico. La aparición de estas complicaciones se considera indicativa de un tratamiento eficaz. Sin embargo, estas reacciones pueden obligar a suspender (caso del eritema nudoso) o reducir el tratamiento.

En la forma tuberculoide, la pauta de tratamiento es de 100 mg/24 h de dapsona durante 8 meses, más 300 mg/24 h de rifampicina durante 1 mes.

La forma lepromatosa se trata con 100 mg/24 h

de dapsona, más 50 mg/24 h de clofamizina durante, al menos, dos años; y además, inicialmente, rifampicina, 600 mg/24 h, más clofamizina, 300 mg/24 h.

Dapsona

Se comporta como bacteriostático frente a *Mycobacterium leprae*. Se absorbe por vía oral y mantiene niveles terapéuticos durante mucho tiempo. Puede ser incluso necesario suspender el tratamiento periódicamente para evitar el efecto acumulativo.

Entre los efectos adversos, además de los producidos por el tratamiento en el curso de la enfermedad, destaca la anorexia, así como las náuseas y los vómitos. En todos los pacientes que reciben dosis suficientes se produce hemólisis (que puede ser grave) y metahemoglobinemia (rara vez sintomática).

Rifampicina

Véase la sección de tuberculostáticos y el Capítulo 51.

Clofamizina

Además de su efecto bactericida frente a la lepra, posee actividad antiinflamatoria. La intolerancia digestiva y la pigmentación de la piel son sus efectos adversos más relevantes.

CAPÍTULO 53

Fármacos antifúngicos

Las infecciones por hongos, o micosis, se clasifican en dos grupos: las micosis superficiales, y las profundas y sistémicas. Las superficiales suelen tratarse sin dificultad por medio de antifúngicos en aplicación tópica u oral. Las micosis profundas y sistémicas requieren, en su mayor parte y por su gravedad, un tratamiento más enérgico con antimicóticos intravenosos, alguno de los cuales tiene efectos tóxicos importantes.

Las micosis superficiales se deben a hongos dermatófitos (*Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*). Asientan sobre tejidos superficiales queratinizados, como el pelo, la piel y las uñas, dando lugar a las tinas.

Candida es responsable de muchas micosis superficiales (bucal, mucocutánea, vaginal) y también de las profundas y sistémicas (endocarditis o forma diseminada). Pero hay otros hongos que también provocan infecciones sistémicas: *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Sporotrichum* y *Aspergillus*. Cuando se habla de funguemia se refiere a la presencia de hongos en la sangre.

Actinomyces y *Nocardia* son bacterias, pero tienen en común con los hongos que pueden causar infecciones superficiales extraordinariamente crónicas. Se tratan con antibióticos específicos, como la penicilina, la ampicilina o las tetraciclinas.

Las enfermedades micóticas sistémicas o profundas suelen aparecer más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos por su enfermedad (SIDA, leucemia) o por el tratamiento de tumores o trasplantes (citostáticos, inmunosupresores). También se favorecen las infecciones micóticas cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro y cortícoides.

El tratamiento de las micosis viene indicado en el Cuadro 53-1, y los nombres comerciales y la posología más habitual en el Cuadro 53-2.

GRISEOFULVINA

Está indicada en las infecciones micóticas cutáneas por dermatófitos (tinas). El tratamiento debe ser por vía oral y prolongado: hasta seis meses, si es de las uñas, y de dos meses, si se trata de la piel o el pelo.

Con este fármaco pueden observarse molestias digestivas, reacciones alérgicas y fotosensibilidad.

TERBINAFINA

Se utiliza en las tinas, la pitiriasis versicolor (semejante a las tinas) y la onicomicosis. Puede producir irritación local, en la administración tópica, y dolor abdominal, si se administra por vía oral.

Cuadro 53-1**INFECCIONES FÚNGICAS Y SU TRATAMIENTO**

INFECCIÓN	TIPO	TRATAMIENTO
Candidiasis	Bucal, vaginal, mucocutánea	Nistatina, clotrimazol o miconazol
	Esofagitis	Fluconazol
	Candiduria	Fluconazol
	Peritonitis	Anfotericina B intraperitoneal
	Candidemia/Candidiasis sistémica	Caspofungina y anfotericina B, fluconazol en inmunocompetentes y neutropénicos estables Anfotericina B, voriconazol y caspofungina en neutropénicos con infección visceral o previa profilaxis con fluconazol
Aspergilosis	Broncopulmonar	Corticoides ¿Itraconazol?
	Aspergiloma pulmonar	¿Itraconazol? ¿Instilación tópica de anfotericina B?
	Invasora fungina	Voriconazol o anfotericina B o caspofungina
Cryptococcosis		Anfotericina B + flucitosina. Si la evolución es favorable, cambiar a fluconazol + flucitosina
Histoplasmosis		Anfotericina B
Mucormicosis		Anfotericina B
Dermatofitosis		Griseofulvina, azoles o terbinafina

ANFOTERICINA B

Dependiendo de las dosis, se comporta como fungostático o fungicida. Es el antifúngico más eficaz para el tratamiento de las micosis profundas y sistémicas en pacientes inmunodeprimidos, pero produce importantes efectos tóxicos cuando se administra por vía parenteral.

No se absorbe por vía oral, por lo que debe utilizarse por vía intravenosa. Por vía oral o vaginal, únicamente se emplea para infecciones locales. Al no atravesar la barrera hematoencefálica, debe administrarse por vía intratecal cuando el paciente sufre meningitis por hongos.

Este fármaco no se elimina por el riñón, por lo

que la dosis no debe reducirse en caso de insuficiencia renal, salvo que ésta sea extrema.

Para su administración por vía intravenosa debe diluirse en un gran volumen de dextrosa al 5 % e infundir la dosis diaria en un tiempo aproximado de seis horas. Debido a su toxicidad, se empieza el tratamiento con una dosis de prueba de 1 mg. Al día siguiente se administran 5 mg, y se aumentan diariamente 5 mg hasta llegar a la dosis máxima diaria de 35 mg. para un individuo adulto de 70 kg. Se continúa con esta dosis hasta llegar a 1 -1.5 g, momento en el que se considera completado el tratamiento.

Durante la perfusión deben preservarse de la

Cuadro 53-2

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

GRUPO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS
	Griseofulvina	Fulcin®	250 mg/6 h
	Terbinafina	Lamisil®	250 mg/24 h
	Nistatina	Mycostatin®	500 000-1 000 000 unidades oral, retener 15 minutos y deglutar después, en lesiones orales. 100 000 unidades/12 h vaginal
	Anfotericina B	Fungizona®	Infusión diaria en 6 horas y 500 mL de dextrosa al 5%. 1. ^{er} día, 1 mg de prueba 250 µg/kg/24 h Incrementar gradualmente hasta 1000 µg/kg/24 h Dosis total en diseminación visceral: 1-1.5 g
	Flucitosina	Ancotil®	50 mg/kg/6 h
	Caspofungina	Cancidas®	50 mg/12 h IV
Azoles	Fluconazol	Diflucan®	200-400 mg/24 h, 6-8 semanas IV en diseminación visceral. 14 días en leves
	Ketoconazol	Panfungol®	200-400 mg/24 h
	Itraconazol	Canadiol®	200 mg/8 h, 3 días, después 200-400 mg/24 h
	Miconazol	Daktarin®	Tópico, vaginal
	Clotrimazol	Canestén®	Tópico y 100 mg/24 h vaginal
	Bifonazol	Mycospor®	Tópico
	Voriconazol	Vfend®	300 mg/12 h IV

luz tanto el sistema de goteo como el frasco de suero, para evitar su desnaturalización.

El efecto tóxico más relevante es la nefrotoxicidad, que se produce en mayor o menor medida en todos los pacientes a los que se administra anfotericina B por vía intravenosa. Sin embargo, la lesión renal permanente es reversible, es decir, habitualmente la función renal se recupera. No obstante, si el paciente ya sufre insuficiencia renal, el daño puede ser irreversible. Cuando se emplee este antifúngico, se recomienda evitar otros fármacos nefrotóxicos.

Durante la administración del fármaco, es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los pacientes presentan fiebre y escalofríos. Es tan habitual su aparición, que suele premedicarse al paciente con corticoides, ácido acetilsalicílico o paracetamol, y algún antihistamínico, para evitar estos fenómenos de hipersensibilidad. También se observa flebitis a los pocos días de iniciado el tratamiento; por ello, se recomienda su administración por un catéter venoso central. No es infrecuente la aparición de hipopotasemia.

ANFOTERICINA B EN FORMULACIONES LIPÍDICAS

Para reducir la toxicidad, en particular la renal, la anfotericina se prepara en formulaciones lipídicas: *anfotericina encapsulada en liposomas* (Ambisome®), y en forma de *complejo lipídico* (Abelcet®). Al reducir la toxicidad, se pueden incrementar las dosis rápidamente, por lo que resulta más eficaz que la preparación convencional.

En ambos fármacos se recomienda también la dosis de prueba. Sin embargo, con el comienzo de la dosis en perfusión continua es suficiente para comprobar si los posibles efectos adversos son tolerables. Estas preparaciones están indicadas en los pacientes neutropénicos, cuando la anfotericina convencional no se tolera, cuando es preciso aumentar la dosis por la gravedad de la infección y en la insuficiencia renal. De forma evidente, en estas formas de presentación la toxicidad se reduce al mínimo. El único inconveniente es el coste, muy elevado en ambos casos, pero doble en el caso de la anfotericina liposomal.

La tercera formulación, la *anfotericina B complejo colesterol*, se emplea en pacientes con aspergilosis.

FLUCITOSINA

Es eficaz en las infecciones producidas por *Candida* y *Cryptococcus*. Está indicada, junto a la anfotericina B, en el tratamiento de la meningitis criptocócica. También se utiliza para el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por *Candida*. Tiene menor potencia que la anfotericina B y suele utilizarse asociada a ésta. Tiene como inconveniente la aparición frecuente de resistencias.

Entre los efectos secundarios destacan las molestias gastrointestinales; también, la leucocitopenia y la trombocitopenia, según la dosis recibida.

NISTATINA

Se utiliza para el tratamiento tópico de las infecciones producidas por *Candida*, sobre todo infecciones bucales, gastrointestinales y cutáneas. Suele utilizarse también para la profilaxis en los pacientes inmunodeprimidos.

No se absorbe por vía oral y no está comercializada para su administración por vía parenteral.

No produce efectos secundarios, aunque a largo plazo puede causar diarrea. Es frecuente la irritación local si la aplicación es tópica.

AZOLES

Clotrimazol

Se utiliza en el tratamiento de la vaginitis producida por *Candida* (también es eficaz en la tricomoniasis), administrado localmente. Sirve también para las micosis cutáneas, incluidas las tinas.

Miconazol y bifonazol

Se emplean en las micosis superficiales (tinas), así como en la candidiasis vaginal y cutánea.

Ketoconazol

Puede emplearse para el tratamiento de la candidiasis bucal y la candidiasis mucocutánea crónica, y como alternativa a la griseofulvina en el tratamiento de las tinas y la vaginitis micótica. Existe riesgo de que cause hepatotoxicidad

Fluconazol

Es un fármaco más potente, por lo que, además de emplearse en las micosis superficiales y mucocutáneas, se utiliza en las sistémicas. Se considera de primera elección en la candidiasis profunda o sistémica en los pacientes no neutropénicos inmunocompetentes (Cuadro 53-1).

En la meningitis criptocócica está indicado, asociado a la anfotericina B, como alternativa a la flucitosina.

Sus efectos adversos son semejantes a los de los fármacos del grupo, aunque es menos hepatotóxico que el ketoconazol.

Itraconazol

Se emplea en las micosis superficiales y sistémicas; también en la profilaxis de las micosis en enfermos inmunodeprimidos. Es particularmente útil en las infecciones producidas por *Aspergillus*. Presenta muchas interacciones farmacológicas.

Voriconazol

Es el más eficaz del grupo. Se emplea como alternativa en las micosis sistémicas, sobre todo en la aspergilosis.

Tiene el inconveniente de presentar numerosas interacciones farmacológicas a través de las enzimas del citocromo P450. Puede producir alteraciones visuales transitorias en un 30 % de los casos, mareos, alucinaciones, depresión, rubor facial, sudación, fiebre, escalofríos, dolor torácico y disnea. El coste es superponible al del Abelcet® y la

caspofungina, y la mitad que el de la anfotericina liposomal.

CASPOFUNGINA

Muy activo frente a *Aspergillus* y *Candida*. Recientemente se ha confirmado su mayor eficacia frente a *Candida* en relación con la anfotericina liposomal en pacientes inmunodeprimidos. La toxicidad es muy baja; no causa nefrotoxicidad, pero puede producir fiebre, flebitis, vómitos, dolor abdominal y elevación de las enzimas hepáticas.

CAPÍTULO 54

Fármacos antivíricos

INTRODUCCIÓN

Los virus son parásitos intracelulares que, para replicarse, utilizan los mecanismos de síntesis del organismo huésped. De ahí la dificultad de obtener fármacos antivíricos eficaces y que no sean tóxicos para el organismo humano. Los antivíricos, en algunas infecciones específicas, impiden la replicación del microorganismo, pero la eliminación del virus requiere que los mecanismos inmunitarios del paciente estén intactos.

Por otra parte, puesto que estos fármacos inhiben la replicación, sólo son útiles si se administran precozmente.

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se estudia en un apartado posterior.

Sólo se dispone de fármacos antivíricos eficaces frente a los virus del herpes simple y zóster, citomegalovirus (CMV), y el virus de la gripe (Cuadro 54-1).

FÁRMACOS EFICACES CONTRA LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y DE LA VARICELA-ZÓSTER

Aciclovir

Es el más activo contra los virus del herpes simple y de la varicela-zóster. Está indicado en la infección mucocutánea o diseminada producida por

el virus del herpes simple que afecta a pacientes inmunodeprimidos. También está indicado en el herpes genital y en la infección por el virus varicela-zóster. En la encefalitis herpética, es el antivírico de primera elección. No es eficaz frente a citomegalovirus.

Puede administrarse por vía oral, intravenosa y tópica. Entre sus efectos secundarios se encuentra intolerancia digestiva, con diarrea y náuseas, vértigo, artralgias, elevación de las enzimas hepáticas, delirio, letargo, convulsiones y alucinaciones. Por vía intravenosa es causa frecuente de flebitis. Por vía tópica, es cáustico para las lesiones vesiculosa. En dosis altas, causa cristaluria e insuficiencia renal.

Valaciclovir

Es un profármaco del aciclovir, de administración oral a intervalos más prolongados.

Famciclovir

Está indicado en el tratamiento del herpes genital agudo y recurrente y del herpes zóster, en enfermos inmunocompetentes. Sus efectos adversos son semejantes a los del aciclovir.

Vidarabina

La vidarabina es activa frente a los mismos virus que el aciclovir; sin embargo, es mucho menos

Cuadro 54-1

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS. CLASIFICACIÓN

Antivíricos	Contra herpes simple y varicela-zóster	Aciclovir Famciclovir Valaciclovir Vidarabina	Aciclovir Famvir Valtrex Vira-A
	Contra citomegalovirus	Ganciclovir Foscarnet Cidofovir	Cimevene Foscavir Vistide
	Contra el virus de la gripe	Amantadina Zanamivir	Amantadine Relenza
	Contra el virus de la hepatitis	Interferones α 2a α 2b α N1 α N3 Interferón β	Roferon A Viraferon Welferon Alferon Frone
Antirretrovíricos	Inhibidores de la enzima transcriptasa inversa	Análogos de nucleósidos	Zidovudina (AZT) Didanosina (DDI) Zalcitabina (DCC) Estavudina (D4T) Lamivudina (3TC) Abacavir
		Inhibidores no nucleósidos	Nevirapina Delavirdina Efavirenz
	Inhibidores de la proteasa vírica		Saquinavir (SQV) Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Amprenavir
			Viramune® Rescriptor® Sustiva® Fortovase® Norvir® Crixivan® Viracept® Agenerase®

eficaz, por lo que sólo se utiliza como fármaco de segunda elección en la encefalitis producida por el virus del herpes simple, cuando está contraindicado el aciclovir. Se administra por vía intravenosa y con frecuencia produce flebitis en el punto de administración; también se diluye mal. Por estas razones debe administrarse en un gran volumen de solución salina normal. La dosis debe reducirse en los pacientes con insuficiencia renal. Puede producir vómitos y diarrea.

Brivudina

Su efecto es similar al del famciclovir y algo más potente que el del aciclovir en el herpes simple y el zóster. Se administra en dosis diaria. Existe poca

experiencia con este fármaco por el momento. Se considera una alternativa más.

FÁRMACOS EFICACES CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS

Ganciclovir

Es el fármaco de elección en las infecciones producidas por citomegalovirus (CMV), generalmente en pacientes inmunodeprimidos, en los que se presenta la infección diseminada con una elevada mortalidad. Es también efectivo frente al herpes simple. Debido a su toxicidad, sólo se emplea en la infección diseminada, en la neumonía intersti-

cial y en la retinitis. Es frecuente la aparición de neutropenia y trombocitopenia, que desaparecen cuando se interrumpe la administración del fármaco. Pueden producirse trastornos neurológicos: confusión, delirio, amnesia y psicosis. Están demostrados sus efectos teratógenos.

Foscarnet

Se emplea en infecciones por CMV o virus del herpes simple en enfermos con SIDA. Es muy tóxico. Produce insuficiencia renal, ulceraciones perineanas, fiebre, vómitos, diarrea y edemas.

Cidofovir

Sólo está indicado en el tratamiento de las retinitis por CMV en enfermos con SIDA. Produce también una importante nefrotoxicidad.

FÁRMACOS EFICACES CONTRA EL VIRUS DE LA GRIPE

Amantadina

Es de dudosa eficacia en la infección por el virus de la gripe. Parece que acorta el tiempo de la enfermedad. Para que surta efecto, es preciso administrarla en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas. Puesto que la gripe no complicada se cura en poco tiempo, no debe utilizarse, salvo en los pacientes de alto riesgo (edad avanzada y con bronconeumopatías).

Zanamivir

Es un nuevo antivírico, de elevado coste, que parece reducir en día y medio la evolución de la gripe.

FÁRMACOS EFICACES CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS

Ribavirina

Se emplea en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C, asociada a interferón a. También se usa por inhalación en niños con neumonía producida por el virus respiratorio sincitial. Puede causar hemólisis, anemia, náuseas, anorexia, neutropenia y leucocitopenia.

Interferones

Los distintos tipos de interferón a, así como el /?, se utilizan en tratamiento prolongado (seis meses o más) en la hepatitis crónica producida por virus B o C. Están también indicados para el tratamiento de las verrugas vulgares (papiloma) o genitales (condiloma acuminado). Como efectos secundarios, causan un síndrome semejante a la gripe, con fiebre, astenia, malestar general, mialgias y cefalea; es frecuente la aparición de leucocitopenia, anemia y trombocitopenia.

En la hepatitis crónica por virus B, aunque se encuentre en fase muy evolucionada, el peginterferón a_{2a}, asociado a lamivudina, resulta más eficaz que por separado.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH), ANTIRRETRÓVÍRICOS.

La infección por el VIH produce una progresiva alteración de la inmunidad celular. Puede tratarse de una infección latente o larvada durante largo tiempo. Cuando aparecen los síntomas, estos están vinculados a la presencia de tumores y frecuentes infecciones por gérmenes oportunistas.

Parece demostrado que la instauración de un tratamiento precoz, muy anterior al deterioro observado en las fases avanzadas de la enfermedad, mejora el curso de la misma. Particularmente, el empleo de tratamientos combinados y la introducción de los inhibidores de la proteasa han revolucionado el tratamiento de la infección por el VIH.

La mejora en los resultados obtenidos se ha puesto de manifiesto desde 1996, año en el que en Estados Unidos la mortalidad y los ingresos hospitalarios por complicaciones se redujeron en más de un 40 %, en el primer caso, y un 30 % en el segundo.

Sin embargo, en lo que se refiere a su cumplimiento, los nuevos regímenes farmacológicos son complejos y, por tanto, difíciles de seguir. Además, son costosos, con respuestas variables y efectos secundarios apreciables, y tienen el inconveniente de la aparición de resistencias.

Efectivamente, las resistencias son frecuentes. Se produce una selección frente a determinados

antirretrovíricos, lo que causa el fracaso del tratamiento. El modo de reducir la aparición de resistencias es la asociación de antirretrovíricos.

Para indicar el comienzo del tratamiento antirretrovírico se tienen en cuenta tres factores:

1. El curso clínico de la infección no tratada.
2. El recuento de los linfocitos CD4.
3. La cuantificación de la carga vírica (ARN del VIH en plasma), determinada por la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Concretamente, la carga vírica parece el indicador más adecuado para determinar el comienzo del tratamiento y el seguimiento del mismo.

El tratamiento está indicado en las siguientes situaciones:

1. En caso de infección aguda o seroconversión en los seis últimos meses.
2. En la infección sintomática.
3. En los pacientes asintomáticos con CD4 de 350-500/mm³, o carga vírica que supere las 20 000 copias de ARN/mL.
4. Respecto a los pacientes asintomáticos con CD4 de 350-500/mm³, o carga vírica entre 10 000 y 20 000. no hay acuerdo, aunque se les suele ofrecer el tratamiento.

El objetivo final del tratamiento inicial precoz es que la carga vírica se vuelva indetectable, lo

que se relaciona con una reducción de la mortalidad y la morbilidad. Los regímenes de tratamiento inicial que parecen ofrecer los mejores resultados en cuanto a supresión son los siguientes (Cuadro 54-2):

1. La combinación de uno o dos inhibidores de la proteasa, más dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.
2. La alternativa sería el efavirenz, más dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

Para evitar la aparición de resistencias, todos los fármacos deben iniciarse simultáneamente y debe conseguirse un adecuado cumplimiento por parte del enfermo.

Si la carga vírica no desciende y a las 16-24 semanas de tratamiento no se encuentra por debajo de 500 copias de ARN/mL, debe cambiarse el tratamiento por otra asociación. Si existe toxicidad pero el tratamiento resulta eficaz, sólo se cambiará el fármaco que produce el efecto adverso. Cuando el pronóstico es muy malo, en la enfermedad avanzada, y el enfermo tiene menos de 50 CD4/mL y una carga vírica que supera las 100 000 copias, se emplea la pauta triple: un inhibidor de la proteasa, más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo, más uno o dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

Cuadro 54-2

PAUTA DE TRATAMIENTO INICIAL EN LA INFECCIÓN POR VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)	Inhibidores de la proteasa (IP)	Inhibidores no nucleósidos (INNTI)
AZT + 3TC*	Indinavir	Efavirenz*
D4T + DDI*	Nelfinavir	Delavirdina
D4T + 3TC*	Ritonavir	Nevirapina
AZT + DDI	Saquinavir	
AZT + DDC	Amprenavir	
Régimen preferido	Un fármaco IP + uno o dos INTI	
Régimen alternativo	Un INNTI (preferiblemente Efavirenz) + Dos INTI	

* Fármacos más potentes.

AZT: zidovudina, 3TC: lamivudina, D4T: estavudina, DDI: didanosina, DDC: zalcitabina.

ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (INTI)

Zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina y abacavir

Es un grupo homogéneo que inhibe la transcriptasa inversa, impidiendo la replicación vírica. Todos se emplean siempre asociados a otro fármaco del mismo grupo o de los otros dos grupos.

La zidovudina (azidotimidina o AZT) fue el primer fármaco contra la infección por el VIH, y en asociación, sigue siendo fundamental en el tratamiento actual. No se emplea para otras viriasis. Salvo posible hipersensibilidad, sus efectos adversos dependen de la dosis: puede producir anemia y leucocitopenia, miopatía e intolerancia digestiva.

La lamivudina (3TC) suele emplearse asociada a la zidovudina. Tiene efectos adversos parecidos, pero se toleran tan bien como por separado.

La didanosina (DDI) puede producir pancreatitis y neuropatía periférica; también, aunque con menos frecuencia, intolerancia digestiva.

La zalcitabina (DDC) y la estavudina (D4T) producen también neuropatía periférica y pancreatitis.

El abacavir, como los anteriores, se emplea en asociaciones. Alrededor del 5 % de los enfermos puede sufrir reacciones de hipersensibilidad grave con riesgo para la vida.

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (INNTI)

Delavirdina, efavirenz y nevirapina

Son fármacos de distinta estructura química que interfieren la acción de la transcriptasa inversa, por lo que inhiben la replicación vírica.

Son eficaces frente al VIH-1, pero no frente al VIH-2. En ellos se producen resistencias, por lo que siempre se utilizan asociados a otros grupos.

La delavirdina produce frecuentemente eritema, que suele desaparecer espontáneamente, cefalea, náuseas y diarrea.

El efavirenz produce erupción cutánea que puede obligar a suspender el fármaco. Otros efectos secundarios son las náuseas, la diarrea, los mareos y la cefalea.

La nevirapina produce eritema con mayor frecuencia que el anterior; también produce cefalea, fiebre, neutrocitopenia y diarrea.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA VÍRICA (IP)

Amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir

Son los fármacos más potentes de que se dispone en la actualidad. Interfieren en la fragmentación de las proteínas víricas.

Tienen una acción sinérgica con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos y no análogos de nucleósidos, y se emplean siempre asociados a ellos.

Con estos fármacos, aparecen resistencias por mutación vírica. Estas resistencias son menos frecuentes cuando se asocian a otros antirretrovíricos, se administran en las dosis adecuadas y durante largos períodos, y el paciente cumple exactamente el tratamiento. Si se emplean aislados, de forma intermitente o asociados a fármacos con capacidad de inducción enzimática, aparecen resistencias (véase Efectos adversos).

Efectos adversos

La diabetes y la hipertrigliceridemia son los efectos adversos más comunes de los inhibidores de la proteasa vírica. A largo plazo, se produce lipodistrofia (obesidad central, adelgazamiento de extremidades y pérdida de peso general).

Todos se metabolizan a través del citocromo P450. El ritonavir es el inhibidor más potente que se conoce de este citocromo, de forma que inhibe el metabolismo de numerosos fármacos. Por el contrario, fármacos como la rifampicina actúan como inductores enzimáticos de esta vía, y aumentan extraordinariamente el metabolismo del saquinavir.

Esto produce una disminución de los niveles terapéuticos y es causa frecuente de aparición de resistencias.

En cuanto a los efectos secundarios de cada uno de ellos, el saquinavir se tolera bien. Sin embargo, el ritonavir produce efectos adversos en el 85 % de los casos, como náuseas, vómitos y diarreas, y mal sabor de boca. También es hepatotóxico.

El indinavir suele producir nefotoxicidad, particularmente nefrolitiasis, así como hiperbilirrubinemia, sequedad de labios y piel, sabor metálico, dolor abdominal, náuseas y vómitos.

El nelfinavir produce diarrea en el 30 % de los

casos. El amprenavir se tolera bien, aunque produce náuseas y diarrea en un 15 % de los pacientes.

El amprenavir produce reacciones dérmicas en una cuarta parte de los enfermos.

CAPÍTULO 55

Fármacos anti parasitarios

ANTIPALÚDICOS O ANIMALÁRICOS

Paludismo o malaria

Se trata de una enfermedad que afecta a una población de entre 400 y 500 millones/año, causando la muerte a más de dos millones de personas, sobre todo niños.

El complejo ciclo vital de los protozoos *Plasmodium* (*vivax*, *ovale*, *malariae* y *falciparum*) comienza con la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, que introduce los esporozoítos en la sangre. Rápidamente llegan al hígado, donde se reproducen como esquizontes tisulares, y maduran hasta merozoítos. Esta fase se denomina tisular o extraeritrocitaria, y en su transcurso el paciente todavía no presenta síntomas.

En la fase siguiente, la eritrocitaria asexual, los merozoítos producidos en el hígado pasan a la sangre y se introducen en los hematíes, donde continúan reproduciéndose (esquizontes sanguíneos) hasta que los rompen, y salen a la sangre. Según el tipo de *Plasmodium*, esta destrucción se produce con una determinada periodicidad (3 ó 4 días, salvo *P. falciparum*). Por esta vía se infectan nuevas células.

Posteriormente, comienza la fase eritrocitaria sexual, en la que se desarrollan las formas sexuales, denominadas gametocitos, que pasan al mosquito cuando succiona sangre de un paciente infec-

tado. La reproducción en el mosquito y la picadura de éste a personas sanas cierra el ciclo y produce la propagación de la enfermedad.

El cuadro clínico se manifiesta en forma de accesos o crisis de fiebre elevada, acompañada de escalofríos. Estas crisis se deben a la destrucción de los hematíes y a la liberación de material necrótico y toxinas. De la periodicidad con que aparecen estos accesos depende la denominación tradicional de la enfermedad: *fiebre cuartana*, que aparece aproximadamente cada cuatro días y se debe a *P. malariae*; *fiebre terciana benigna*, que aparece cada tres días y se debe a *P. vivax*, y *fiebre terciana maligna*, de presentación casi diaria y debida a *P. falciparum*. Junto a la fiebre, el paciente presenta cefalea, mialgias, esplenomegalia y anemia hemolítica. También puede presentar hepatomegalia, ictericia y urticaria.

Profilaxis

Debe iniciarse 1 ó 2 semanas antes del viaje por zonas tropicales. Se mantendrá durante la estancia y cuatro semanas más después de finalizada la exposición.

Las pautas recomendadas (Cuadro 55-1) son:

1. En áreas de bajo riesgo y *P. falciparum* no resistente: cloroquina, 500 mg/semana, y proguanilo, 200 mg/día.

Cuadro 55-1**QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO**

INDICACIÓN	FÁRMACOS DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
Áreas de <i>P. falciparum</i> sensible a la cloroquina	Cloroquina (Resochín) [®] 500 mg/semana. Proguanilo, 200 mg/día	
Áreas de <i>P. falciparum</i> resistente a la cloroquina	Atovacuona 250 mg/día + Proguanilo, 100 mg/día (Malarone [®] en asociación)	Doxiciclina (Vibracina [®]), 100 mg/día + Mefloquina, 250 mg/sem.

¹ Convencer al viajero de la necesidad y la eficacia de la profilaxis: se evita la morbitmortalidad del paludismo.

² A pesar de la profilaxis, pueden sufrir la enfermedad, desde los 8 días siguientes a la exposición hasta meses después del viaje: deben comunicar los síntomas: fiebre, diarrea, migasias.

³ Se inicia la profilaxis 2 semanas antes del viaje y se termina 4 semanas después de finalizado.

⁴ Exponer la menor superficie de piel posible. Emplear mosquiteras.

⁵ Utilizar repelentes. Permetrina en vestidos y ropa de cama.

2. En áreas de alto riesgo y *P. falciparum* resistente: mefloquina, 250 mg/semana. Como alternativa puede emplearse doxiciclina, o atovacuona/proguanilo o primaquina. Muy recientemente se recomienda utilizar como primera elección atovacuona/proguanilo, y como alternativa, mefloquina (Cuadro 15-1).

Tratamiento (Cuadro 55-2)

No hay fármaco eficaz frente a los esporozoítos introducidos por el mosquito, por lo que el tratamiento se dirige a suprimir la fase eritrocitaria.

El tratamiento de elección frente a *Plasmodium vivax*, *ovale*, *malariae* o *falciparum* sensible, es la cloroquina.

La mefloquina es el fármaco alternativo, excepto frente a *P. falciparum*, en cuyo caso es el Fansidar[®] (pirimetamina más sulfadoxina).

En el tratamiento de elección de *P. falciparum* resistente a la cloroquina se emplea la asociación de sulfato de quinina y doxiciclina. La mefloquina es la alternativa.

En cuanto a *P. vivax* y *ovale*, se deben evitar las recaídas tratando las formas hepáticas con primaquina.

Fármacos

Cloroquina

Se concentra en los hematíes, donde bloquea la síntesis de los ácidos nucleicos de *Plasmodium*.

En general, no es eficaz frente a *P. falciparum*, de prevalencia cada vez mayor, y no sirve para erradicar los parásitos del hígado. Se utiliza tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

En dosis altas, tiene propiedades antirreumáticas, por lo que puede emplearse en la artritis reumatoide.

Se tolera bien si las dosis son bajas; pero si son elevadas, los efectos secundarios son más frecuentes. Puede producir mareo, cefalea, prurito, erupción cutánea, vómitos y visión borrosa; estos efectos pueden reducirse si se toma después de las comidas. En casos de uso prolongado puede aparecer incluso aplasia medular y retinopatía.

Quinina

Su mecanismo de acción es desconocido. Sólo se utiliza frente a *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

Como efecto adverso puede presentarse un cuadro de cinconismo: náuseas y vómitos, diaforesis, visión borrosa, acúfenos e hipoacusia. Cuando se utiliza en el ataque en dosis altas, produce depresión miocárdica semejante a la que provoca la quinidina (Cap. 24).

Primaquina

Se emplea asociada a la cloroquina. Es el único fármaco eficaz frente a las formas extraeritrocitarias y los gametocitos. Se emplea para evitar las

Cuadro 55-2**TRATAMIENTO DEL PALUDISMO**

INDICACIÓN	FÁRMACOS
<i>P. vivax, ovale, malariae y falciparum sensibles a la cloroquina</i>	Cloroquina (Resochin®), 10 mg/kg (máximo 600 mg) + Cloroquina, 5 mg/kg (máximo 300 mg) a las 6, 24 y 48 h
Prevención recaídas <i>P. vivax</i> y <i>ovale</i> (tratar formas no eritrocíticas)	Primaquina (Primaquine), 15 mg/día durante 14 días
<i>P. falciparum</i> resistente a la cloroquina	Sulfato de quinina (Quinine Lafran®), 10 mg/kg durante 3 a 7 días + Doxiciclina (Vibracina®), 100 mg/12 horas durante 7 días Mefloquina o Fansidar® (como alternativa)

recaídas por *P. vivax* y *ovale* debido a las formas hepáticas.

Presenta pocos efectos secundarios: molestias gastrointestinales, prurito, leucocitopenia y, rara vez, anemia hemolítica.

Mefloquina

Es eficaz frente a formas multirresistentes de *P. falciparum*, por lo que se emplea en profilaxis. Tiene la ventaja de que se administra en una dosis única semanal. También sirve para el tratamiento, pero no debe usarse cuando se ha empleado como profilaxis. Puede producir vómitos, diarrea, mareo y anorexia.

Pirimetamina y sulfadoxina (Fansidar®)

La pirimetamina interfiere en la síntesis del ácido fólico. Se emplea para el tratamiento de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, así como para el tratamiento de la toxoplasmosis. En las dosis habituales no produce efectos secundarios. También está comercializada en forma aislada, y es eficaz para el tratamiento de la toxoplasmosis.

La sulfadoxina es una sulfamida de acción prolongada. Interfiere en la síntesis del ácido fólico. Produce frecuentes reacciones de hipersensibilidad y anemia hemolítica. Se recomienda la ingestión abundante de líquido durante el tratamiento, para evitar la cristaluria.

Estos dos fármacos se asocian para el tratamiento de *P. falciparum* resistente. Ambos bloquean la síntesis del ácido fólico en dos puntos distintos, por lo que esta asociación multiplica su eficacia y reduce el riesgo de aparición de resistencias. Se recomienda suplementar ácido fólico para evitar efectos secundarios hematológicos. Son también eficaces en el tratamiento de las formas hepáticas y los gametocitos.

Está indicado para la profilaxis de *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. Sin embargo, por los efectos mucocutáneos que pueden producir (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnsson y necrólisis epidérmica tóxica, con su mortalidad correspondiente), no se recomienda su uso en la profilaxis.

Proguanilo

Se emplea en la profilaxis en áreas de bajo riesgo o de *P. falciparum* sensible, asociado a la cloroquina. Puede producir náuseas, vómitos, aftas, estomatitis y dolor abdominal.

Proguanilo/atovaquona

Indicado para *P. falciparum* multirresistente.

Proguanilo/cloroquina

Facilita la profilaxis. Puede ser un sustitutivo de la mefloquina.

Halofantrina

Es útil en las resistencias a la cloroquina, pero tiene efecto proarritmógeno. Se utiliza muy poco.

ANTIPROTOZOARIOS

Principales enfermedades protozoarias

Amebiasis

Producida por *Entamoeba histolytica*, la enfermedad se transmite por la ingestión de quistes a través del agua contaminada o de verduras mal lavadas.

En el 90 % de los casos, la enfermedad es asintomática, pero puede producirse una colitis amebiana (cuadro de diarrea crónica). Además, si la ameba se absorbe a través de las ulceraciones de la mucosa intestinal producidas por el propio protozo, se desarrollará un absceso amebiano hepático.

El tratamiento de elección es el metronidazol. Posteriormente se administrará paromomicina para eliminar los quistes intraluminales.

Giardiasis

Giardia lamblia ataca la mucosa e interfiere en la absorción intestinal. Como consecuencia de ello aparecen diarrea, vómitos, distensión y dolor abdominal.

El tratamiento se realiza con metronidazol y, como alternativa, tinidazol en dosis única.

Pneumocistosis

Esta enfermedad está producida por *Pneumocystis carinii*, un parásito oportunista que sólo afecta a pacientes immunodeprimidos (enfermos de SIDA o que reciben tratamiento inmunosupresor). Los pacientes presentan una neumonía bilateral intersticial grave.

El antibiótico de elección es la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol (cotrimoxazol). Como alternativa puede utilizarse la pentamidina. La rotura de los quistes con el tratamiento hace empeorar inicialmente la enfermedad, por lo que para disminuir el componente inflamatorio se asocian glucocorticoides.

Tricomoniasis

Es una enfermedad de transmisión sexual producida por *Trichomonas vaginalis*. El tratamiento se

realiza con metronidazol, aunque también puede utilizarse clotrimazol intravaginal.

Leishmaniasis: kala-azar

Producida por *Leishmania donovani*, se transmite por los mosquitos en áreas mediterráneas. El paciente sufre una afección del sistema reticuloendotelial, con hepatosplenomegalia, adenopatías, anemia, fiebre y tendencia a las hemorragias. La meglumina (Glucantime®) es el fármaco de elección, y el estibogluconato y la anfotericina B, las alternativas.

Toxoplasmosis

Está producida por *Toxoplasma gondii*. Frecuentemente es asintomática, pero adquiere relevancia clínica en pacientes inmunodeprimidos, en los que se caracteriza por la existencia de afección ocular, del SNC o diseminada. Puede afectar al feto y producir malformaciones.

Se trata con la asociación de pirimetamina y sulfadiazina.

FÁRMACOS

Metronidazol

Véase el Capítulo 48.

Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)

Véase el Capítulo 48.

Pentamidina

Es un fármaco alternativo frente a *Pneumocystis carinii*, si el paciente presenta reacciones alérgicas al cotrimoxazol. También es eficaz frente a *Leishmania*. Se emplea tanto por vía oral como por las vías parenteral e inhalatoria.

La hipotensión, las náuseas, el exantema, la nefrotoxicidad y la neutropenia (en un 15 % de los casos) son los efectos adversos más relevantes.

Meglumina y estibogluconato

Fármaco de elección y alternativo, respectivamente, en la leishmaniasis. Entre otros efectos adversos producen vómitos, tos, diarrea, bradicardia y artralgias en un 50 % de los casos.

Sulfadiazina

Es una sulfamida semejante a la sulfadoxina (componente del Fansidar®).

ANTIHELMÍNTICOS

Principales agentes causantes de helmintosis

En este apartado se estudian las infestaciones por helmintos o gusanos más frecuentes en nuestro entorno y algunas habituales de áreas tropicales, así como los fármacos que se deben utilizar.

Cestodos (gusanos planos en forma de cinta y segmentados)

Taenia solium (solitaria)

El cerdo ingiere los huevos, y se forman quistes en el músculo (cisticercos). Cuando el ser humano come la carne, los quistes liberan las tenias en el intestino. Pueden producir dolor abdominal, aumento del apetito, pérdida de peso y debilidad. Aunque no es frecuente, pueden formarse cisticercos.

Se trata con albendazol o praziquantel.

Taenia saginata

Semejante a la anterior. Se diferencia de ésta en que el huésped intermediario es la vaca, y no se forman cisticercos en el ser humano. El tratamiento es el mismo.

Taenia echinococcus

La ingestión de huevos, transmitidos por el huésped definitivo, que es el perro, produce quistes hidatídicos de diferente localización, muy frecuentemente en el hígado.

El tratamiento es quirúrgico. El albendazol y el mebendazol parece que reducen el tamaño de los quistes, por lo que se emplean cuando no hay posibilidad de cirugía.

Nematodos (gusanos cilíndricos y filiformes)

Ascaris lumbricoides

Es el parásito más común. Un tercio de la población puede estar afectado. La infestación se pro-

duce por la ingestión de huevos en verduras crudas. Las larvas se absorben hacia la sangre, pasan a los alvéolos, a la epiglotis y, de aquí, a la saliva. Deglutida ésta, se desarrolla el gusano. El paciente puede permanecer asintomático o sufrir molestias abdominales. Algunas veces, los gusanos emigran a la vesícula biliar y a los conductos pancreáticos; también pueden obstruir la luz intestinal o el apéndice.

El fármaco de elección es el mebendazol. Las alternativas son el albendazol en dosis única.

Enterobius vermicularis (oxiuros)

Este parásito está extendido por todo el mundo. La infestación es más frecuente en la edad escolar. Las hembras emigran para depositar sus huevos desde el intestino hasta los márgenes del ano, donde producen un intenso prurito. El rascado permite la autoinfestación y la transmisión fácil a otras personas.

Tienen gran importancia, más que en otros casos, las medidas higiénicas en todos los miembros de la familia: lavado de ropa y manos, evitar el rascado anal, cortar las uñas. Conviene que el tratamiento farmacológico se aplique a toda la familia. Como en el caso anterior, el mebendazol es el fármaco de elección, y el albendazol administrado en dosis única, la alternativa.

Necator americanus y Ancylostoma duodenale

Son propios de países tropicales. Se introducen a través de la piel y producen un sangrado crónico en el intestino. Se tratan con mebendazol o con albendazol.

Trichinella spiralis (triquinosis)

Es frecuente en países con un deficiente control sanitario de los alimentos. Los embriones se alojan enquistados en el músculo del cerdo o del jabalí. La ingestión de carne cruda o mal cocida de estos animales infestados es la causa del desarrollo del gusano en el intestino humano, lo que produce diarrea y fiebre. Las triquinas pasan al músculo y causan mialgias. Asimismo, aparecen edema parpebral y una intensa eosinofilia.

La enfermedad es grave, y el tratamiento específico se hace con albendazol o mebendazol, además de corticoides y analgésicos.

Anisakis simplex

Es un parásito que infesta el pescado. Si se ingiere sin cocer, como se hace frecuentemente en Japón, o escabechado o marinado, el parásito pasa al estómago y produce un cuadro de abdomen agudo con intenso dolor.

El tratamiento se realiza por gastroscopia, para extraer el parásito que está fijado en la mucosa del estómago. Además, se trata con mebendazol.

Filaría loa-loa y bancrofti (filariasis)

De difusión tropical, los gusanos presentan el aspecto de cabellos largos y blancos. El mosquito transmite la larva y ésta circula por los conductos linfáticos produciendo linfangitis, linfedema de escroto e hidrocele. Se denomina elefantiasis por las deformidades que produce.

Se trata con dietilcarbamazina, ivermectina o albendazol.

Tremátodos (gusanos planos no segmentados)

Fasciola hepática

En nuestro país, donde más se diagnostica es en Euskadi. La enfermedad se contrae al ingerir berros o lechugas contaminadas por un caracol, que hace de intermediario. Cruzan la pared intestinal, la cápsula hepática y, finalmente, llegan a los conductos biliares, donde se transforman en adultos. Pueden causar colangitis y acabar provocando cirrosis biliar.

Se trata con bithionol, y triclabendazol como alternativa.

Fármacos

Niclosamida

Se emplea frente a *T. solium* y *T. saginata*. No presenta efectos secundarios importantes.

Paromomicina

Forma parte del grupo de los aminoglucósidos (Capítulo 48). No se absorbe por vía oral. Es de segunda elección en el tratamiento de la infestación por *T. solium* y *saginata*.

Pirantel

Este fármaco se emplea en el tratamiento de la infestación por *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius*

vermicularis. No debe administrarse a pacientes embarazadas porque puede tener efectos teratogénos.

Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, irritabilidad, insomnio, mareo, somnolencia y dolor abdominal.

Mebendazol

Fármaco de primera elección para el tratamiento de *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Anisakis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichura* y *Trichinella spiralis*. También es eficaz frente a *Taenia equinococcus*. No se absorbe en el intestino, por lo que los efectos adversos son leves, aunque puede producir diarrea, vómitos, dolor abdominal y mareo.

Albendazol

De elección en el tratamiento de la cisticercosis, puede utilizarse como alternativa al mebendazol en otros casos. También es la alternativa al tiabendazol en el tratamiento frente a *Strongyloides*. Este antihelmíntico es absorbible, y puede producir estreñimiento, dolor abdominal y mareo.

Tiabendazol

Alternativa en el tratamiento frente a *Strongyloides*. Es un antihelmíntico absorbible, pero menos que el albendazol. Puede producir dolor abdominal, diarrea, mareo e insomnio.

Dietilcarbamazina

Indicado en la filariasis. Los efectos secundarios son, sobre todo, gastrointestinales.

Ivermectina

Eficaz en la filariasis, la oncocercosis, la sarna y la pediculosis. Es tan efectivo como el tiabendazol, pero mejor tolerado. Presenta escasos efectos adversos.

Bithionol

Específico para la fasciola. Difícil de conseguir.

Triclabendazol

Se dispone de escasa experiencia, pero probablemente acabará sustituyendo al anterior en el tra-

tamiento de la fasciola. Los efectos secundarios más importantes son los gastrointestinales y la disnea.

ARTRÓPODOS

Pediculosis

Es la parasitación por piojos. Existen tres especies: *Pediculus capitidis* (cabeza), *P. corporis* (cuerpo) y *P. pubis* (pubis). Esta última se considera enfermedad de transmisión sexual. Además del lavado de ropa y otras medidas higiénicas, se trata con permeterina al 1 %, manteniéndolo diez minutos antes de lavar. Puede emplearse también lindano al 1 % en champú. Se mantiene cinco minutos antes de lavar.

Escabiosis o sarna

Está producida por *Sarcoptes scabiei*. Se trata con permeterina al 5 % o lindano al 1 % por todo el cuerpo, excepto la cabeza, durante una noche, duchándose por la mañana.

Fármacos

Lindano

Puede producir neurotoxicidad cuando el enfermo presenta dermatitis en la zona donde se aplica.

Permetrina

Muy eficaz en las parasitosis mencionadas, es el fármaco de elección. Mucho menos tóxico que el lindano.

Antisépticos y desinfectantes

INTRODUCCIÓN

Son sustancias de uso externo que se emplean para la desinfección de la superficie de la piel y del material sanitario (desde instrumental quirúrgico hasta locales).

Los antisépticos son fármacos que eliminan microorganismos de los tejidos superficiales. Los desinfectantes son sustancias que producen la destrucción de los gérmenes en los instrumentos o elementos inanimados.

Sólo se emplean por vía tópica, porque son tóxicos o ineficaces por vía sistémica.

Por otro lado, se conocen más los efectos de estos fármacos *in vitro* que sobre las personas. Sin embargo, existen datos que ponen de relieve la utilidad del lavado de manos junto con el uso de antisépticos para reducir la frecuencia de infecciones nosocomiales, por ejemplo.

ALCOHOL

El efecto antimicrobiano parece que se debe a su capacidad para desnaturalizar las proteínas. Son excelentes bactericidas contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, hongos y virus (incluido el de la hepatitis B y el virus respiratorio sincitial), pero no son esporicidas.

No producen efectos tóxicos, y son los más seguros en la piel.

En las concentraciones adecuadas, parece que el alcohol es el que mayor reducción de gérmenes produce en la piel y de forma más duradera en relación a otros antisépticos.

La técnica de antisepsia normal más eficaz parece ser la fricción meticulosa con cantidad abundante de alcohol durante un minuto. Este método, o la inmersión de las manos en alcohol, también durante un minuto, es tan eficaz como el empleo de otros antisépticos durante cinco minutos.

Se calcula que la fricción de las manos con alcohol durante tres minutos equivale al lavado quirúrgico durante 20.

Sin embargo, si existen restos de sangre o materia orgánica, el alcohol limpia mal. Por tanto, la conducta adecuada sería lavar primero las manos con jabón y aplicar después el alcohol en cantidad suficiente y frotar.

El grave inconveniente de los alcoholes es que aproximadamente en un 70 % de los casos, producen sequedad de la piel y dermatitis química. Existen preparados de alcohol con emolientes para reducir este efecto adverso.

Aunque pueden emplearse el n-propilo y el isopropilo, el que más se suele utilizar es el etanol al 70 %. Se emplea como antiséptico. Como desinfectante es menos eficaz.

CLORHEXIDINA

Actúa rompiendo las membranas celulares. Es un antiséptico de amplio espectro, pero tal vez más eficaz sobre gérmenes grampositivos. Resulta poco eficaz frente a hongos y virus.

No es tóxico y su absorción por la piel es insignificante. Tiene la ventaja de no ser irritante.

Se considera que su efecto es de rapidez intermedia, más lento que el etanol. Sin embargo, es uno de los antisépticos de efecto más persistente: permanece químicamente activo durante más de seis horas.

La asociación de clorhexidina, (de mayor duración), y alcohol, (de acción más rápida), resulta muy eficaz.

La presencia de sangre o restos orgánicos no disminuye su efectividad.

Se comercializa al 4 y al 2 %, con similar eficacia. También está disponible asociado a alcohol y jabón.

Puede emplearse como antiséptico y desinfectante.

YODO Y YODÓFOROS

La tintura de yodo al 1-2 % en alcohol al 70 %, o alcohol yodado, es la sustancia más potente para la desinfección de la piel sana. Sin embargo, no se emplea porque tiñe la piel y la ropa, y es irritante. Puede utilizarse para la limpieza de la piel antes de una intervención quirúrgica.

Los yodóforos son sustancias que forman un complejo con el yodo. La povidona es un transportador de yodo, que aumenta la solubilidad y actúa como reservorio, pero el efecto antiséptico lo produce el yodo iónico que se libera.

La povidona yodada, como otros preparados del grupo, tiene un amplio espectro bactericida sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, hongos y virus. Como sucede con la tintura de yodo, es lenta como esporicida. Mancha menos la piel y produce menos irritación y reacciones alérgicas que la tintura de yodo. No es tan eficaz y dura de la clorhexidina.

Se emplean como antisépticos y desinfectantes.

DERIVADOS DEL FENOL

El hexaclorofeno es poco eficaz, pero muy persistente. Puede causar efectos secundarios graves si se aplica en heridas, porque se produce una absorción apreciable.

El triclosán es un buen antiséptico, eficaz contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, pero

no frente a hongos y virus. Es de rapidez intermedia y de acción persistente.

Son antisépticos y desinfectantes.

CLOROXILENOL

No es eficaz frente a estafilococos y gramnegativos. Es de rapidez intermedia y de acción corta. No disminuye su actividad por la presencia de materia orgánica residual.

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

El peróxido de hidrógeno, o «agua oxigenada», es un agente oxidante con poca potencia antiséptica porque se descompone con rapidez. Sin embargo, es persistente frente a anaerobios, por lo que se emplea en el desbridamiento de heridas.

MERBROMINA

Es poco potente y puede producir reacciones alérgicas. Se emplea en heridas. Probablemente, es el más conocido (Mercromina®).

COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

El cloruro de benzalconio y la cetrimida son antisépticos de amplio espectro que pueden aplicarse en las heridas, las quemaduras y las mucosas. Son antisépticos y desinfectantes.

NITROFURAL

Se utiliza como antiséptico en las quemaduras. Si se emplea durante algunos días, puede producir reacciones alérgicas.

FORMALDEHÍDO Y GLUTARALDEHÍDO

Se emplean de modo exclusivo como desinfectantes de material. De amplio espectro, es mucho más potente el glutaraldehído. Tras 20 minutos de exposición, es esporicida. Es muy tóxico, por lo que debe emplearse con la adecuada ventilación. La solución pierde concentración progresivamente y, por tanto, eficacia.

COMPUESTOS CLORADOS

El cloro y la tosilcloramina se emplean como potabilizadores del agua.

SECCIÓN XII

Fármacos relacionados con el sistema inmunitario

- 57 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Antigotosos**
- 58 Antihistamínicos**
- 59 Inmunosupresores, inmunomoduladores e inmunoestimulantes**
- 60 Vacunas y sueros**

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Antigotosos

INTRODUCCIÓN

La inflamación constituye un mecanismo de defensa de los tejidos frente a diversas agresiones, tanto exógenas (infecciones, traumatismos) como endógenas. Cuando asienta en zonas superficiales del organismo, produce unos signos clínicos característicos: dolor, hinchazón, aumento del calor local y eritema.

En la respuesta inflamatoria interviene activamente el sistema inmunitario, y participan células inflamatorias del tipo de los leucocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y macrófagos, así como diversos mediadores, como prostaglandinas, cininas, citocinas y otros. Estos mediadores proceden, en parte, de las propias células inflamatorias y, en parte, de los tejidos, y al producir vaso dilatación y edema, son los responsables de los signos clínicos de la inflamación.

Cuando la inflamación se produce como mecanismo de defensa, debe interpretarse como un proceso útil y deseable. Sin embargo, en algunas circunstancias patológicas, la inflamación es un fenómeno primario, no defensivo, y constituye un proceso agresivo hacia los tejidos donde asienta, los cuales pueden sufrir daños importantes. En estos casos se debe intentar abolir o reducir el proceso inflamatorio.

Las enfermedades que con más frecuencia causan este tipo de inflamación agresiva son las del sistema musculoesquelético (enfermedades reumáticas).

máticas). En las fases agudas, la inflamación produce dolor articular e impotencia funcional, y cuando persiste durante un tiempo prolongado, puede llegar a afectar gravemente a las articulaciones, produciendo alteraciones permanentes. Los procesos articulares inflamatorios más importantes son la fiebre reumática (reumatismo poliarticular agudo), la artritis reumatoide (poliartritis crónica progresiva) y la espondilitis anquilosante. La primera produce artritis aguda y puede afectar gravemente a las válvulas cardíacas. Las otras dos son procesos crónicos y pueden producir alteraciones articulares muy importantes.

Existen dos tipos de fármacos con efecto antiinflamatorio: los glucocorticoides y los que no lo son.

Los glucocorticoides (véase el Cap. 42) son los antiinflamatorios más potentes, pero también los que producen más efectos secundarios, por lo que, en principio, se consideran fármacos antiinflamatorios de segunda elección.

Los que no son glucocorticoides se conocen como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y habitualmente se utilizan como primera opción terapéutica en las enfermedades inflamatorias citadas anteriormente y en otras artritis agudas. Se emplean también en las artrosis degenerativas cuando existe un componente inflamatorio, en algunas lesiones traumáticas y en otras indicaciones aisladas.

Cuadro 57-1**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)****NO SELECTIVOS**

- 1) Derivados indolacéticos
 - Indometacina (Inacid®)
- 2) Derivados arilacéticos
 - Aceclofenaco (Airtal®)
 - Diclofenaco (Voltaren®)
- 3) Derivados arilpropiónicos
 - Ibuprofeno (Neobrufen®)
 - Ketoprofeno (Fastum®)
 - Naproxeno (Naproxyn®)
- 4) Derivados del oxicam
 - Piroxicam (Feldene®)
 - Tenoxicam (Artrunic®)

SELECTIVOS DE LA COX-2

Celecoxib (Celebrex®)
 Parecoxib (Dynastat®)

En el grupo de los AINE se pueden incluir los salicilatos y las pirazolonas (Cap. 13), ya que todos ellos tienen una acción antiinflamatoria, además de la analgésica y antitérmica. Sin embargo, el término AINE se aplica más bien a un grupo heterogéneo de fármacos (Cuadro 57-1) que tienen propiedades básicamente antiinflamatorias, aunque también poseen efectos analgésicos y antitérmicos.

Mecanismo de acción

Los AINE actúan inhibiendo la enzima ciclooxygenasa (COX), que interviene en la síntesis de las prostaglandinas, los leucotrienos y otros importantes productos metabólicos, todos ellos derivados del ácido araquidónico (Fig. 57-1).

La COX tiene dos isoenzimas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 interviene en la síntesis de prostaglandinas, que son importantes para el funcionamiento normal de algunos órganos; por ejemplo, la PGEn actúa como protectora de la mucosa gástrica, la PGL regula la circulación en el riñón y en otros territorios, y otras prostaglandinas intervienen en el embarazo y en el parto.

La COX-2, por el contrario, regula fundamentalmente la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, que intervienen en el proceso de la inflamación.

Los AINE más antiguos inhiben la COX de forma no selectiva. Al inhibir la síntesis de las prostaglandinas proinflamatorias, mejoran la inflamación, pero al inhibir también las otras prostaglandinas, producen abundantes efectos secundarios, especialmente gástricos y renales. Sin embargo, recientemente se ha conseguido sintetizar nuevos AINE que son inhibidores selectivos de la isoenzima COX-2. Estos fármacos, denominados AINE selectivos, mantienen el efecto antiinflamatorio, al inhibir la COX-2, pero producen menos efectos secundarios, debido a que respetan la COX-1 (Fig. 57-1).

AINE no selectivos

Los más utilizados se muestran en el Cuadro 57-1.

La indicación principal son las enfermedades reumáticas con componente inflamatorio, tanto las agudas como las degenerativas crónicas (artrosis), aunque también se utilizan con frecuencia como analgésicos o antipiréticos.

Normalmente se emplean por vía oral o rectal, y algunos pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Existen preparados de aplicación local, que pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones inflamatorias localizadas.

Todos los AINE de este grupo tienen efectos parecidos, y la elección de uno u otro se suele ba-

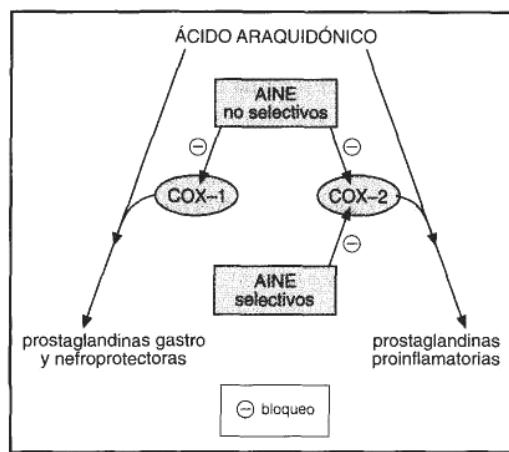


Fig. 57-1. Síntesis de prostaglandinas.

sar en criterios personales. Nunca deben asociarse dos fármacos de este grupo.

Las dosis son variables. De la mayor parte de ellos se administran alrededor de 50 mg/6-8 h, excepto el ibuprofeno y el naproxeno, cuyas dosis son mayores (200-500 mg/8 h). El piroxicam tiene una semivida larga, por lo que es suficiente una dosis al día de 20-30 mg.

Efectos secundarios

Los AINE no selectivos son fármacos relativamente poco tóxicos, pero debido a su amplia utilización, el número absoluto de los efectos secundarios que producen es muy elevado, sobre todo en personas mayores de 60 años. Se calcula que el 25 % de todos los efectos secundarios producidos por fármacos se debe a este grupo.

Efectos secundarios gastrointestinales

Pueden producir gastritis, que se manifiesta por dolor epigástrico, pirosis y vómitos, y en algunos casos hemorragia gástrica, especialmente en enfermos con antecedentes ulcerosos. Todo ello se debe a la inhibición de la síntesis de la PGE₂, que actúa como protectora de la mucosa gástrica. El consumo prolongado de AINE no selectivos produce en algunos casos úlceras de intestino delgado, habitualmente asintomáticas.

Si se considera imprescindible administrar estos fármacos a enfermos con antecedentes o si-

nos actuales de enfermedad ulcerosa, se puede administrar simultáneamente misoprostol, un análogo de la prostaglandina PGE₁, que actúa como protector de la mucosa gástrica. Sin embargo, el misoprostol es un potente estimulante del músculo uterino (véase el Cap. 45), por lo que está totalmente contraindicado en las mujeres embarazadas.

Otra opción para evitar o reducir la toxicidad gástrica de los AINE no selectivos, cuando existen antecedentes conocidos de enfermedad ulcerosa, es añadir al tratamiento ranitidina o acefamato de cinc, procedimiento que se describe puntualmente en el Capítulo 35.

Efectos secundarios renales

Pueden producir nefritis intersticial y síndrome nefrótico, que pueden evolucionar hacia la insuficiencia renal, así como retención de agua y sal, que se manifiesta por la aparición de edemas e hipertensión.

Otros efectos secundarios

En ocasiones, estos fármacos pueden producir alteraciones del sistema nervioso central (cefalea, mareo, insomnio y, a veces, depresión y confusión), alteraciones hemáticas (leucocitopenia y trombocitopenia), reacciones alérgicas cutáneas y crisis de asma, sobre todo en enfermos asmáticos alérgicos a los salicilatos.

También aumentan el efecto de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, por lo que no deben asociarse a ellos a menos que sea imprescindible, y en este caso tomando las precauciones que se indican en el Capítulo 31.

AINE selectivos

Los AINE de este grupo inhiben selectivamente la isoenzima 2 de la COX (Fig. 57-1) y producen menos efectos secundarios (fundamentalmente, gástricos y renales) que los del grupo anterior.

En el Cuadro 57-1 se indican los AINE selectivos de la COX-2 que se encuentran en uso en la actualidad. El celecoxib se administra por vía oral; y su dosis habitual es de 100 mg/día. El parecoxib, que es un profármaco del valdecoxib, se ha comercializado con la única indicación de tratar

el dolor postoperatorio. Se administra por vía intramuscular o intravenosa, en dosis de 40 mg, seguida de otra dosis de 20 ó 40 mg, 6 ó 12 horas después.

Otro miembro de este grupo, el rofecoxib, ha sido cautelarmente retirado del mercado ante la sospecha de que pueda aumentar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio e ictus, si se consume durante más de 18 meses.

ANTIRREUMÁTICOS NO ANTIINFLAMATORIOS

Existe un grupo heterogéneo de fármacos (Cuadro 57-2) que no son estrictamente antiinflamatorios, pero que pueden mejorar algunas enfermedades reumáticas crónicas. Estos fármacos se utilizan en ocasiones cuando los AINE producen efectos secundarios importantes, o se asocian a ellos con el fin de reducir las dosis.

Sales de oro

El *aurotiomalato sódico* y la *auranofina* son eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se desconoce su mecanismo de acción. El primero se administra por vía intramuscular y el segundo por vía oral. El efecto beneficioso tarda habitualmente de 2 a 3 meses en presentarse.

Efectos secundarios

La principal toxicidad es la renal. Se puede producir una glomerulonefritis membranosa, por lo que mientras dure el tratamiento hay que realizar análisis de orina periódicamente; si aparece albúminuria, hay que interrumpirlo. En algunos casos se producen exantema, lesiones de las mucosas o anemia aplásica.

Penicilamina

Este compuesto, que es quelante de los metales y se utiliza también en el tratamiento de la intoxicación por metales pesados, es eficaz en la artritis reumatoide. Se desconoce su mecanismo de acción. Su toxicidad es similar a la de las sales de oro.

Antipalúdicos

La cloroquina puede mejorar algunas enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide, por un mecanismo también desconocido.

Efectos secundarios

A veces, la cloroquina produce intolerancia gástrica, pero los efectos secundarios más importantes son los infiltrados corneales y el desarrollo de retinopatía. Los primeros suelen ser reversibles al suprimir el medicamento, pero la retinopatía a menudo produce una pérdida de visión irreversible. Por esta razón, durante el tratamiento con cloro-

Cuadro 57-2

ANTIRREUMÁTICOS NO ANTIINFLAMATORIOS

- 1) Sales de oro
 - Aurotiomalato sódico (*Miocrin*[®])
 - Auranofina (*Ridaura*[®])
- 2) Penicilamina (*Cupripen*[®])
- 3) Cloroquina (*Resochin*[®])
- 4) Regeneradores del cartílago
 - Condroitín sulfato (*Condrosulf*[®])
 - Diacereína (*Glixolan*[®])
 - Glucosamina (*Xicil*[®])
- 5) Anticuerpos monoclonales humanos
 - Anakinra (*Kineret*[®])
 - Adalimumab (*Humira*[®])
 - Etanercept (*Enbrel*[®])
 - Infliximab (*Remicade*[®])
- 6) Leflunomida (*Arava*[®])

quina es obligado realizar un reconocimiento oftalmológico cada 2-3 meses. Si se detectan alteraciones corneales o retinianas, hay que interrumpir el tratamiento.

Regeneradores del cartílago

La diacereína, la glucosamina y el condroitín sulfato tienen una pretendida acción regeneradora del cartílago articular, y serían, por tanto, útiles en el tratamiento de las enfermedades articulares degenerativas. Sin embargo, su acción beneficiosa es dudosa.

Anticuerpos monoclonales humanos inmunomoduladores

En algunas enfermedades reumáticas crónicas, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, parece que intervienen factores inmunitarios. Cuando estas enfermedades no responden al tratamiento convencional, se pueden tratar con anticuerpos monoclonales humanos, de origen recombinante, dirigidos contra diversos factores responsables del desencadenamiento de una respuesta inmunitaria inadecuada. Estos anticuerpos actúan, por tanto, como inmunomoduladores (véase el Cap. 59).

El infliximab, al adalimumab y el etanercept son factores anti-TNF (factor de necrosis tumoral), y se utilizan en la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante. Están contraindicados si existe insuficiencia cardíaca o enfermedades amielínicas.

El anakinra es un antagonista del receptor de la interleucina 1.

Otros agentes inmunomoduladores, que no son anticuerpos, inhiben algunas enzimas que pueden ejercer un efecto negativo sobre ciertas enfermedades reumáticas. Por ejemplo, la leflunomida, que se utiliza en la artritis reumatoide de pacientes adultos, ejerce en esta enfermedad una actividad antiproliferativa al inhibir a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, y esto puede frenar el proceso inflamatorio.

ANTIGOTOSOS

Introducción

La gota es una enfermedad metabólica, debida a una alteración del metabolismo del ácido úrico,

que se caracteriza por episodios de artritis aguda, afección renal (formación de cálculos de ácido úrico y desarrollo de nefritis intersticial) y depósito de ácido úrico en los tejidos blandos, sobre todo en los dedos de las manos y en los pabellones auriculares, donde se forman unos nódulos característicos, llamados tofos. Desde el punto de vista analítico, lo más característico es la hiperuricemia.

La artritis gótica puede afectar a cualquier articulación, pero es muy característica, al menos al principio de la enfermedad, la afectación del primer dedo del pie; es lo que se conoce como podagra.

Antiguamente, la gota solía progresar hacia una artritis deformante e insuficiencia renal, pero en la actualidad el tratamiento farmacológico casi siempre consigue controlar el curso de la enfermedad, de forma que hoy en día casi todos los pacientes gotosos se mantienen asintomáticos y tienen una supervivencia normal. Las dietas sin purinas estrictas no son necesarias, aunque conviene evitar el exceso de visceras y el alcohol.

En el tratamiento farmacológico de la gota conviene distinguir dos situaciones clínicas: el ataque de gota aguda y la gota crónica.

Gota aguda

El tratamiento clásico de la artritis gótica aguda es la colchicina, un alcaloide muy tóxico que se extrae de varias plantas, principalmente de *Colchicum autumnale*. Es casi específica de la artritis gótica, y se desconoce su mecanismo de acción.

La colchicina se administra por vía oral, en dosis de 1 mg cada 2-4 horas, y suele controlar el dolor del ataque agudo de gota en 24-48 horas. Sin embargo, el tratamiento debe interrumpirse si se produce *cualquiera* (no los tres) de los hechos siguientes: *a)* cede el dolor; *b)* aparecen náuseas, vómitos o diarrea; *c)* se alcanza una dosis total de 10-12 mg.

Si la colchicina continúa administrándose después de que se produzca *cualquiera* de los tres hechos señalados, pueden aparecer fenómenos tóxicos muy importantes, ya que la colchicina es un potente tóxico celular y puede afectar a cualquier órgano o sistema del organismo. Cuando se ingie-

ren más de 15 mg en total, o más de 5-8 mg de una sola vez, aparecen vómitos, diarrea hemorrágica, aplasia medular, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda y shock hipovolémico. Más adelante, si el enfermo sobrevive, se produce una alopecia total.

Cuando se ha alcanzado el límite terapéutico de la colchicina y el dolor continúa, se pueden emplear los AINE, por ejemplo, indometacina (50 mg/6 h), naproxeno (500 mg/8 h) o ibuprofeno (300 mg/6 h), que aunque en general en estas circunstancias son menos eficaces que la colchicina, también son menos tóxicos. Asimismo, también se pueden emplear los nuevos AINE selectivos de la COX-2.

En la actualidad, y debido a la toxicidad de la colchicina, la opinión general es que la gota aguda se debe tratar exclusivamente con los AINE, ya que se considera que los riesgos de la colchicina son superiores a sus beneficios.

Gota crónica

El tratamiento basal de la gota consiste en la administración continua de fármacos que reduzcan la síntesis de ácido úrico o que aumenten su eliminación por la orina.

Fármacos que reducen la síntesis de ácido úrico

Alopurinol

La síntesis de ácido úrico necesita la presencia de la enzima xantina oxidasa, que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico. El alopurinol es un potente inhibidor de la xantina oxidasa, por lo que reduce la síntesis de ácido úrico. Se administra por vía oral, en una dosis inicial de

100 mg/día, que se aumenta hasta 300-400 mg/día si no se aprecia un descenso considerable de las cifras de ácido úrico en los controles analíticos. El tratamiento se mantiene al menos durante seis meses. Cuando existe insuficiencia renal hay que limitar la dosis a 100-200 mg/día.

Al principio del tratamiento con alopurinol, pueden aumentar los episodios de artritis aguda gotosa. En este caso, puede ser beneficioso añadir al tratamiento 1 mg/día de colchicina o un AINE.

El alopurinol es poco tóxico. A veces produce exantema o molestias digestivas leves.

Se emplea también en otras circunstancias clínicas que cursan con hiperuricemia aguda, como leucemias y linfomas, sobre todo durante el tratamiento con citostáticos.

Fármacos que aumentan la eliminación renal de ácido úrico (uricosúricos)

Estos fármacos reducen la reabsorción de ácido úrico por el túbulo renal, lo que aumenta su eliminación urinaria. Están indicados en pacientes gotosos que eliminan poco ácido úrico por la orina (<750 mg/24 h, después de seguir una dieta sin purinas), ya que en los que eliminan mucho ácido úrico (>850 mg/24 h) son menos eficaces.

Los fármacos clásicos son la probenecida y la sulfpirazona, pero el más utilizado actualmente es la benzborazona, de la que se administran 50-100 mg/día por vía oral. La benziodarona se utiliza menos, porque puede producir alteraciones tiroideas.

Cuando se administran uricosúricos, y siempre que la función renal sea aceptable, es aconsejable que el enfermo beba abundantes líquidos para mantener una buena diuresis.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los AINE no selectivos son fármacos relativamente poco tóxicos, pero, debido a que se utilizan mucho, producen un número absoluto muy elevado de efectos secundarios: sólo ellos producen el 25 % de todas las reacciones adversas a medicamentos. Parece confirmarse que los nuevos AINE selectivos de la fracción COX-2 tienen menos efectos secundarios y mantienen el mismo poder antiinflamatorio, por lo que en la actualidad se utilizan más que los AINE clásicos. Sin embargo, uno de ellos, el rofecoxib, ha sido cautelarmente retirado ante la sospecha de que pueda aumentar la incidencia de infarto de miocardio e ictus. No se sabe si Los demás pueden producir la misma complicación.

2.

Cuando se administran AINE, incluso los selectivos, a enfermos con antecedentes o signos actuales de enfermedad ulcerosa gástrica es preciso vigilar la posible aparición de efectos secundarios, especialmente gastrointestinales. La aparición de dolor epigástrico y pirosis indica el comienzo de la toxicidad gástrica, y aconseja la suspensión inmediata del tratamiento.

3.

Los enfermos que reciben anticoagulantes orales no deben tomar ningún AINE, salvo que sea absolutamente imprescindible. En este caso, hay que reducir la dosis del anticoagulante y vigilar atentamente la posible aparición de hemorragias de cualquier tipo.

4.

La colchicina es uno de los

fármacos potencialmente más tóxicos, por lo que en la actualidad se tiende a no utilizarla. Si se usa, hay que atenerse rigurosamente a las instrucciones indicadas en el texto.

5.

Los enfermos que están tomando uricosúricos deben mantener una diuresis adecuada, por lo que hay que aconsejarles que beban líquidos en abundancia, después de asegurarse de que su función renal es aceptable.

6.

En la actualidad no es necesario que los pacientes gotosos se sometan a una dieta estricta sin purinas, lo que les obligaría a prescindir de la carne y otras proteínas. Sin embargo, sí se aconseja que no tomen alcohol y que no abusen de las vísceras.

CAPÍTULO 58

Antihistamínicos

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antihistamínicos bloquean de forma reversible los receptores H₁ de la histamina, que se localizan en la superficie celular de las mucosas, la piel y otros órganos.

Las reacciones alérgicas se deben, muy esquemáticamente, a la liberación de una serie de mediadores por parte de algunas células sensibilizadas de estirpe inmunitaria. Uno de los mediadores clásicos de la alergia es la histamina. Un exceso de liberación de histamina, al actuar sobre los receptores H₁ desencadena una serie de fenómenos de hipersensibilidad, fundamentalmente vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso bronquial e intestinal, que explican la mayor parte de las alteraciones clínicas que conforman el cuadro clínico de la alergia. Si los receptores H₁ se bloquean por la acción de los fármacos antihistamínicos, la mayoría de estos efectos no se produce. Sin embargo, los antihistamínicos no siempre controlan las reacciones alérgicas, probablemente porque en estos procesos intervienen también otros mediadores, además de la histamina.

Desde el punto de vista químico, los antihistamínicos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos. Existen dos grupos, que se indican en el Cuadro 58-1: los antiguos, clásicos o de primera generación, y los nuevos o de segunda generación.

ANTIHISTAMÍNICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

Todos ellos producen una serie de efectos comunes que pueden tener interés terapéutico.

Efecto antihistamínico

Debido a este efecto, que se debe al bloqueo de los receptores H, periféricos, están indicados en procesos alérgicos agudos, como la urticaria, la rinitis aguda estacional (fiebre del heno) y la conjuntivitis alérgica, y pueden ser útiles en diversas clases de prurito, en la enfermedad del suero y en las reacciones anafilácticas graves, como el shock anafiláctico. En procesos alérgicos crónicos, no suelen ser eficaces. Su inclusión en muchos de los preparados contra la tos y otros procesos respiratorios agudos es discutible. Tampoco suelen ser eficaces en casos de reacciones de hipersensibilidad a alimentos o medicamentos, aunque en estas situaciones se utilizan ampliamente.

Habitualmente se administran por vía oral; en casos de alergia grave o shock anafiláctico, se administran por vía intravenosa. La aplicación tópica de antihistamínicos sobre la piel (en pomada, en caso de reacciones cutáneas o picaduras de insectos) es poco eficaz y puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Efectos centrales

Se deben a que atraviesan la barrera hematoencefálica y producen acciones depresoras sobre el sistema nervioso central.

Efecto antivértigo y antimareo

El dimenhidrínato es útil en la prevención de las cinetosis (mareo de los viajes por mar, automóvil, etc.) y en algunos casos de vértigo de Ménière. Se administra por vía oral.

Efecto antiemético

La prometazina, además de por su efecto antipsicótico y antihistamínico, es útil en el tratamiento de los vómitos, excepto en los producidos por intoxicación digitálica.

Aumento del apetito

Todos los antihistamínicos de primera generación aumentan el apetito; y con esta finalidad se ha empleado la ciproheptadina. En los niños anoréxicos, se puede conseguir un incremento de peso, pero su efecto es pasajero, lo que exige una administración continua. Parece que la administración prolongada de ciproheptadina puede inhibir la secreción de hormona del crecimiento y, por tanto, retrasar éste.

Efectos secundarios

El más importante de este grupo es la somnolencia, debida al efecto depresor de estos fármacos

sobre el sistema nervioso central. La somnolencia es tan acusada que, en ocasiones, se utilizan antihistamínicos de primera generación como hipnóticos. La somnolencia se acentúa si se administra simultáneamente otro depresor del sistema nervioso central, como una benzodiacepina o alcohol etílico.

Todos los fármacos de este grupo tienen efectos anticolinérgicos, y producen sequedad de boca y espesamiento de las secreciones bronquiales, por lo que están contraindicados en el asma.

No existe seguridad de que estos fármacos no produzcan alteraciones fetales, por lo que no es aconsejable utilizarlos durante el embarazo.

NUEVOS ANTIHISTAMÍNICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los antihistamínicos de este grupo (Cuadro 58-1) prácticamente no atraviesan la barrera hematoencefálica, y por tanto no producen apenas somnolencia y no tienen ninguno de los efectos centrales que se acaban de describir. Actualmente son los más empleados cuando el efecto deseado es exclusivamente el antihistamínico.

Cuadro 58-1

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS H₁ Y DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS)

ANTIGUOS O DE PRIMERA GENERACIÓN (atraviesan la barrera hematoencefálica)

- Azatadina (Lergocil®): 1-2 mg/12 h
- Ciproheptadina (Periactin®): 4-12 mg/8 h
- Dexclorfeniramina (Polaramine®): 2 mg/4-6 h
- Difenhidramina (Benadryl®): 25-50 mg/6-8 h
- Dimenhidrínato (Biodramina®): 50-100 mg 1/2 h antes del viaje
- Prometazina (Fenergan®): 12.5 mg/6 h

MODERNOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN (no atraviesan la barrera hematoencefálica)

- Azelastina (Afluong®): atomizador nasal, colirio
- Cetirizina (Alerlisin®): 10 mg/día
- Ebastina (Ebastil®): 10 mg/día
- Fexofenadina (Telfast®): 120 mg/día
- Levocabastina (Bilina®): atomizador nasal, colirio
- Levocetirizina (Xazal®): 5 mg/día
- Loratadina (Clarityne®): 10 mg/día
- Mizolastina (Zolistan®): 10 mg/día
- Rupatadina (Rupafín®): 10 mg/día

Normalmente se administran por vía oral. Tienen una semivida mayor que los del primer grupo, por lo que suele ser suficiente una dosis al día o cada 12 horas. Algunos, como la azelastina y la levocabastina, se pueden utilizar por vía tópica, en forma de colirio o de nebulización nasal, en el tratamiento de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas.

La loratadina se emplea en el tratamiento de los vómitos del embarazo, ya que parece ser el único antihistamínico inocuo en esta situación (véase el Cap. 67).

La mizolastina, la fexofenadina y la rupatadina parecen que pueden bloquear la liberación de otros mediadores de la alergia, además de la histamina, por lo que se les considera antihistamínicos de tercera generación.

Efectos secundarios

El astemizol y la terfenadina, que formaban parte de este grupo de antihistamínicos, han sido retirados por haber producido arritmias graves.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Los antihistamínicos de primera generación producen somnolencia, a veces muy acusada. Hay que advertir a los enfermos que los reciben del riesgo de conducir, manejar maquinaria o ponerse en otras situaciones en las que la somnolencia es peligrosa. Ésta se acentúa si, al mismo tiempo, se consume alcohol etílico u otros depresores del sistema nervioso central, que deben evitarse durante el tratamiento.

2.

Existe la sospecha de que la

mayor parte de los antihistamínicos puede producir daños al feto cuando se administran como antieméticos para tratar los vómitos gástricos. Por esta razón, las mujeres gestantes no deben tomarlos más que cuando sea estrictamente necesario. En este caso, la loratadina es, probablemente, el más inocuo.

3.

Los antihistamínicos están contraindicados en los niños pequeños.

4.

La administración de antihistamínicos para «abrir el

apetito» puede ser peligrosa, ya que existe la sospecha de que estos fármacos pueden retrasar el crecimiento.

5.

No se aconseja el uso tópico de antihistamínicos sobre la piel, por ejemplo en pomadas, ya que, además de ser poco eficaces, pueden producir reacciones de sensibilización. Se pueden utilizar tópicamente, en forma de colirio o de nebulización nasal, en casos de conjuntivitis o rinitis alérgicas.

CAPÍTULO 59

Inmunosupresores, inmunomoduladores e inmunoestimulantes

INTRODUCCIÓN

En las llamadas enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso diseminado o la panarteritis nudosa, el defecto fundamental es la producción errónea, por parte del sistema inmunitario, de autoanticuerpos, es decir, anticuerpos dirigidos contra las proteínas del propio organismo. Estos autoanticuerpos producen alteraciones importantes en algunos órganos, como el riñón, los vasos o las articulaciones. En estas circunstancias, es conveniente frenar esta actividad errónea del sistema inmunitario.

Como ya se ha indicado en el Capítulo 42, en los trasplantes de órganos lo ideal sería que el donante y el receptor fuesen antigenéticamente idénticos, pero esto sólo ocurre entre los hermanos gemelos univitelinos (trasplantes singénicos). En los demás casos, que son la mayor parte, el donante y el receptor son sólo antigenéticamente parecidos (trasplantes alogénicos), y en estos casos, el sistema inmunitario fabrica correctamente anticuerpos contra las proteínas de un órgano que, al menos parcialmente, reconoce como extraño. En estas circunstancias, conviene frenar esta actividad inmunitaria, que en este caso es normal, para evitar el rechazo del órgano transplantado.

En algunos trasplantes alogénicos, especialmente el de médula ósea, el órgano transplantado es inmunógeno en sí mismo y puede crear anticuerpos

contra los órganos del receptor. Esta situación, que se conoce como enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), es peligrosa para el receptor del trasplante. Clínicamente, suele manifestarse con exantema generalizado y alteraciones de la mucosa digestiva. En estas circunstancias, conviene también frenar la actividad inmunógena del órgano transplantado.

Los fármacos capaces de inhibir globalmente la respuesta del sistema inmunitario (sea ésta normal o anormal) reciben el nombre de inmunosupresores. Estos fármacos tienen el inconveniente de que aumentan el riesgo de sufrir infecciones, debido a que disminuyen globalmente la síntesis de todos los anticuerpos, entre ellos las inmunoglobulinas que protegen contra las infecciones. Además, el empleo de inmunosupresores produce un aumento estadístico del riesgo de padecer un tumor maligno, probablemente como consecuencia de la pérdida del control que normalmente realiza el sistema inmunitario sobre un posible crecimiento tumoral.

Recientemente se han podido obtener nuevos inmunosupresores que actúan de forma más selectiva sobre el sistema inmunitario. Estos fármacos reciben el nombre de inmunomoduladores, y bloquean preferentemente los mecanismos más directamente implicados en el proceso de rechazo en los trasplantes de órganos, especialmente

los relacionados con los linfocitos B y T. El riesgo de sufrir una infección o un tumor maligno es menor con los inmunomoduladores que con los inmunosupresores.

INMUNOSUPRESORES

Glucocorticoides

En el Capítulo 42 se describe su acción linfolítica e inhibidora de la fijación de los complejos antígeno-anticuerpo a las membranas celulares. En dosis altas, también frenan la producción de anticuerpos, probablemente al inhibir la síntesis de algunas interleucinas; y frenan globalmente el sistema inmunitario, favoreciendo, por tanto, las infecciones.

Se emplean en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y en el del rechazo agudo posterior al trasplante.

Fármacos citotóxicos

Aunque deprimen la inmunidad de forma global, actúan preferentemente sobre los linfocitos B y T. Afectan a las células con un alto índice de reproducción y, por tanto, producen depresión medular y otros efectos tóxicos propios de los citostáticos, que se describen en el Capítulo 61. De hecho, algunos se emplean también en el tratamiento de los tumores malignos. Se utilizan en las enfermedades autoinmunitarias, en algunos casos de artritis reumatoide, en la enfermedad de Crohn, en la esclerosis múltiple y, en ocasiones, en la prevención del rechazo de los trasplantes.

Azatioprina

Se trata de un precursor de la 6-mercaptopurina. Por lo general, se emplea asociada a un glucocorticoide. Es un potente depresor de la médula ósea, por lo que durante su administración hay que vigilar el número de leucocitos y plaquetas.

Ciclofosfamida y metotrexato

Son citostáticos (Cap. 61) que actúan también sobre los linfocitos B y T. El efecto depresor sobre la médula ósea es muy importante, por lo que en la actualidad tienden a utilizarse menos como inmunosupresores.

INMUNOMODULADORES

Inhibidores de la calcineurina

Estos fármacos son en realidad antibióticos, aunque no se emplean nunca como antiinfecciosos.

Ciclosporina

Inhibe selectivamente la producción de la interleucina 2, lo que se traduce en una disminución de los linfocitos T implicados en el proceso del rechazo. Es, por tanto, un inmunomodulador bastante específico. Se utiliza en la prevención del rechazo en la mayoría de los trasplantes alogénicos, así como en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped.

Algunos fármacos, como la fenitoína y la rifampicina, producen un aumento del metabolismo de la ciclosporina, ya que incrementan la síntesis hepática de las enzimas que la metabolizan (se dice que son inductores enzimáticos, véase el Cap. 68). Si estos fármacos se administran al mismo tiempo que la ciclosporina, el efecto antirrechazo de ésta puede ser insuficiente, salvo que se administre una dosis más alta. Por el contrario, la eritromicina y el ketoconazol disminuyen el metabolismo de la ciclosporina, y se pueden alcanzar fácilmente niveles tóxicos de la misma, a menos que la dosis se reduzca. Para evitar estos problemas se recomienda medir con frecuencia los niveles plasmáticos de ciclosporina.

La dosis habitual es de 6-10 mg/kg/12 h, por vía oral, que es la vía de elección. Cuando no se puede utilizar la vía oral, se administra por vía intravenosa, en una dosis de 2-5 mg/kg/día, realizando la infusión a lo largo de seis horas.

La ciclosporina se ha utilizado también, con resultados variables, en otras enfermedades (Cuadro 59-1) que tienen o pueden tener una base inmunitaria.

Efectos secundarios

El principal es la toxicidad renal, que se produce en más del 50 % de los casos. Se observa una nefropatía tubulointersticial aguda, que en algunos casos puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Por ello, la ciclosporina no se debe asociar a otros fármacos nefrotóxicos, y hay que vigilar la función renal, por si fuera necesario reducir la

Cuadro 59-1**OTRAS POSIBLES INDICACIONES DE LA CICLOSPORINA**

- Diabetes mellitus
- Enfermedad de Crohn
- Cirrosis biliar primaria
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis de cambios mínimos
- Uveítis
- Escleritis
- Retinitis autoinmunitaria
- Anemia aplásica
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis
- Miastenia grave
- Psoriasis
- Eczema atópico
- Pénfigo
- Pioderma gangrenosa

dosis o suspender el fármaco. También puede producir toxicidad hepática o neurológica, con cefalea, temblor y parestesias y, en ocasiones, hipertensión arterial. Otros efectos secundarios menos frecuentes son: anorexia, vómitos, hirsutismo, acné, hipertrofia gingival, ginecomastia, hiperglucemia e hiperuricemia.

Tacrolimus (FK 506)

Se trata de un antibiótico macrólido, producido por el género *Streptomyces*, que tiene la propiedad de inhibir selectivamente la síntesis de interleucina 2. Es, por tanto, similar a la ciclosporina, pero se diferencia de ella en que es más potente y menos nefrotóxico, y provoca menos hipertensión. Puede causar artritis y eosinofilia.

Everolimus y sirolímus (ripamicina)

El everolimus se utiliza en la prevención del rechazo y de la vasculopatía en el trasplante cardíaco. El sirolímus se utiliza casi exclusivamente como recubrimiento de las endoprótesis (*stents*) coronarias, para evitar la proliferación endotelial, que puede ocasionar la obstrucción de la endoprótesis.

Otros inmunomoduladores

Micofenolato de mofetilo

Es un inhibidor específico de la síntesis de guanosina, un nucleótido imprescindible para los lin-

focitos B y T, cuya actividad se reduce, por tanto, de forma selectiva. Se utiliza sobre todo en la profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alógénico. Se administra en las primeras 72 horas posteriores al trasplante, en dosis de 1-1.5 g/12 h, por vía oral. Habitualmente se utiliza asociado a los corticoides o la ciclosporina. Puede producir diarrea, vómitos, leucocitopenia y anemia. No se debe utilizar durante el embarazo, ya que puede ocasionar malformaciones fetales.

Anticuerpos inmunomoduladores

Globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas

Son anticuerpos dirigidos contra los linfocitos. Al actuar sobre ellos, los linfocitos sufren una serie de alteraciones que provocan su secuestro y destrucción en el bazo y el hígado. Se obtienen del suero de animales (caballo y conejo), a los que se sensibiliza inyectándoles linfocitos y timocitos humanos. Se emplean en la profilaxis del rechazo de los trasplantes alógénicos.

Anticuerpos OKT3

Son anticuerpos monoclonales de origen murino, dirigidos contra los linfocitos CD3. Se utilizan preferentemente en el tratamiento del rechazo agudo, sobre todo el resistente a los glucocorticoides, y también en la profilaxis del rechazo. Como efectos secundarios pueden producir fiebre y bronco-

espasmo. Su principal inconveniente a largo plazo es el aumento en la incidencia de tumores malignos, sobre todo cuando se utilizan en dosis altas (>75 mg/día).

Daclizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores de la interleucina 2. Está todavía en fase experimental.

Basiliximab

Es un anticuerpo monoclonal químérico (murino/humano) que actúa contra la interleucina 2. Se utiliza en la profilaxis del rechazo agudo de órganos, generalmente asociado a ciclosporina. Se administra por vía intravenosa, y puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Otros anticuerpos monoclonales

Ya se han mencionado algunos, como el etanercept, el infliximab y el adalimumab, que se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante (Cap. 57), así como en algunas enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de Crohn (Cap. 36).

INMUNOESTIMULANTES

Algunos fármacos, como los interferones y las interleucinas, se utilizan para estimular el sistema inmunitario. Esto puede ser útil en el tratamiento de algunos tumores, como ciertos tipos de leucemia, el sarcoma de Kaposi y el hipernefroma avanzado, y de algunos estados de inmunodeficiencia, como el SIDA. Sus resultados no son concluyentes.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1. Para ser utilizada por vía oral, la ciclosporina se presenta actualmente en cápsulas blandas de gelatina, que contienen una microemulsión de ciclosporina, o en forma de solución oral. Las cápsulas deben tragarse enteras. La solución debe diluirse preferentemente en zumo de naranja o manzana, pero nunca de pomelo. También puede diluirse en otras bebidas (agua mineral, tónica, limonada o bebidas de cola), según el gusto del paciente.

CAPÍTULO 60

Vacunas y sueros

INTRODUCCIÓN

Cuando algún elemento infectante (bacteria, virus o protozoo) invade el organismo, sus proteínas son reconocidas como extrañas por una parte del sistema inmunitario. Esto origina señales específicas que provocan la proliferación de un tipo especial de linfocitos B (derivados de la médula ósea), que se transforman en células plasmáticas y comienzan a sintetizar anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas del organismo invasor. Estos anticuerpos, que son gammaglobulinas circulantes, constituyen la respuesta inmunitaria humoral, que es una parte esencial en la defensa del organismo ante la mayor parte de las infecciones.

Los linfocitos T (derivados del timo) desempeñan también un papel esencial en los mecanismos inmunitarios de defensa, ya que son los responsables de la llamada inmunidad celular, que en algunas infecciones crónicas es muy importante (p. ej., en la tuberculosis). Un tipo especial de linfocitos T (llamados *helper* o colaboradores), que se activan mediante el estímulo de la interleucina 2, es necesario para el normal funcionamiento de los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral.

Una vez superada la infección, las células plasmáticas dejan de sintetizar anticuerpos y en su mayor parte desaparecen, aunque persisten algunas que conservan la memoria de la síntesis de dichos

anticuerpos específicos. Si, más adelante, el mismo elemento infectante vuelve a invadir el organismo, las células plasmáticas proliferan muy rápidamente y sintetizan grandes cantidades de anticuerpo, incluso en mayor cantidad que la primera vez, lo que impide el desarrollo de la infección clínica, o al menos hace que ésta sea muy atenuada. Este proceso constituye la base de la inmunidad adquirida frente a infecciones ya superadas. La inmunidad adquirida puede ser permanente y durar toda la vida (como en el caso del sarampión o la parotiditis), o temporal.

Los recién nacidos pueden tener un estado de inmunidad pasiva temporal, transmitida por la madre a través de la placenta, hasta los 3-4 meses de vida. Este período puede ser mayor si hay lactancia materna, ya que algunos anticuerpos pueden transmitirse a través de la leche.

El estado de inmunidad frente a algunas enfermedades se puede lograr, sin necesidad de padecerlas, mediante dos tipos de preparados biológicos: las vacunas, que producen una inmunidad activa, y los sueros, que producen una inmunidad pasiva.

VACUNAS

Su fundamento consiste en administrar, antes de sufrir la enfermedad, los elementos bacterianos

(toxinas) o víricos que durante las infecciones clínicas estimulan el sistema inmunitario, para que éste sintetice los anticuerpos correspondientes. Se administran en su mayor parte por vía parenteral, y en algún caso por vía oral.

Existen dos tipos de vacunas: las enteras y las acelulares.

Las vacunas enteras contienen la bacteria o el virus enteros, aunque atenuados mediante el tratamiento con formol u otras sustancias. En este caso es frecuente que la vacuna cause una forma clínicamente atenuada de la enfermedad, mucho más leve que la espontánea.

Las vacunas acelulares contienen únicamente toxoides, que son fragmentos aislados, purificados y, habitualmente, desnaturalizados de la bacteria o el virus, obtenidos en algunos casos mediante técnicas recombinantes, que estimulan la formación de anticuerpos específicos sin producir, en general, reacciones importantes.

Mediante estos procedimientos, el individuo sintetiza los anticuerpos en un proceso activo, sin necesidad de sufrir la enfermedad clínica, quedando inmunizado contra la misma durante un período más o menos largo.

En ocasiones, las vacunas producen reacciones locales, en forma de inflamación en el punto de la inyección, o generales, en forma de fiebre, malestar general u otros trastornos leves. Algunas veces originan reacciones generales más graves, como encefalitis, aunque con las vacunas actuales esto es sumamente infrecuente.

Todas las vacunas tienen un período de latencia de al menos 1-2 semanas, que es el tiempo necesario para que el organismo sintetice una cantidad adecuada de anticuerpos. Por tanto, su valor es fundamentalmente profiláctico, y no son especialmente útiles para el tratamiento de la enfermedad una vez declarada.

Sin embargo, en algunas enfermedades, como el tétanos o la rabia, la vacuna se administra cuando se detecta la enfermedad, para intentar conseguir lo antes posible un nivel apreciable de anticuerpos propios y reforzar el mecanismo normal de producción de anticuerpos que se pondrá en marcha por la existencia de la propia enfermedad. En el caso concreto de la rabia, y dado que esta enfermedad suele tener un período de incubación

largo (entre 4 y 6 meses), el individuo queda inmunizado antes de que se presente la enfermedad clínica.

Como norma general, la aplicación de cualquier vacuna debe posponerse si la persona sufre una enfermedad febril, y se administrarán con precaución en enfermos inmunodeprimidos.

La inmunidad adquirida mediante vacunas es temporal, por lo que conviene repetir la administración de muchas de ellas a lo largo de la vida, para mantener el estado de inmunidad. Hay que desterrar la idea de que las vacunas sólo se administran en la infancia y la juventud, ya que también existe un calendario de vacunaciones para los adultos, que conviene respetar.

A continuación se describen las vacunas más empleadas en la actualidad. En el Cuadro 60-1 se recoge el calendario de vacunaciones actualmente recomendado por el Ministerio de Sanidad para niños y adolescentes (existen pequeñas variaciones en las diversas Comunidades Autónomas), y en el Cuadro 60-2, el calendario de vacunaciones recomendado para los adultos.

Vacunas antivíricas

Vacuna antipoliomielítica (tipo Sabin)

Contiene el virus atenuado de la poliomielitis, de los tipos I, II y III. Se administra por vía oral a los 2,4 y 6 meses de vida, con otra dosis de refuerzo a los 18 meses y al empezar el período escolar. No suele producir reacciones adversas.

Vacuna antisarampión

Contiene el virus atenuado del sarampión, y se administra por vía subcutánea. Suele producir fiebre y malestar general, y en ocasiones aparece un exantema leve, parecido al del auténtico sarampión. En condiciones normales, la primera dosis se administra a los 15 meses, y una segunda al empezar el período escolar. En los niños con factores de riesgo, se puede administrar a partir del cuarto mes, pero en este caso hay que utilizar la vacuna de Edmonston-Zagreb, ya que la normal no es eficaz hasta los 9-12 meses de vida.

Vacuna antirrubéola

Contiene el virus de la rubéola atenuado, y se administra por vía subcutánea. Antiguamente sólo

Cuadro 60-1
**CALENDARIO OFICIAL DE VACUNACIONES
DEL MINISTERIO DE SANIDAD
(NIÑOS/ADOLESCENTES) (2004)**

EDAD	BCG	Hepat. B	Polio	TB	H. infl.	TV	DB
RN	1. ^a dosis	1. ^a dosis					
2 meses		2. ^a dosis	1. ^a dosis	1. ^a dosis	1. ^a dosis		
4 meses				2. ^a dosis	2. ^a dosis	2. ^a dosis	
6 meses		3. ^a dosis	3. ^a dosis	3. ^a dosis	3. ^a dosis		
15 meses						1. ^a dosis	
18 meses			Refuerzo	Refuerzo	Refuerzo		
IE	Refuerzo		Refuerzo	Refuerzo			2. ^a dosis
16 años							Refuerzo
Cada 10 años						Refuerzo	

RN: recién nacido; IE: ingreso escolar; BCG: tuberculosis; Hepat. B: hepatitis B; Polio: poliomielitis; TB: triple bacteriana (tétanos, difteria, tos ferina); H. infl.: *Haemophilus influenzae*; TV: triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis); DB: doble bacteriana (tétanos, difteria).
 Existen otras vacunas, no incluidas en el cuadro, que se utilizan en situaciones especiales (véase el texto).

Cuadro 60-2
**CALENDARIO OFICIAL DE VACUNACIONES
EN LOS ADULTOS**

VACUNA	12 A 24 AÑOS	25 A 64 AÑOS	> 65 AÑOS
Doble bacteriana	a los 16 años	cada 10 años	cada 10 años
Hepatitis B	Sí	Sí	con FR
Gripe	con FR	con FR	Sí
Neumococo	con FR	con FR	Sí
Triple vírica	Sí (1)	MF y con FR (2)	—
Varicela	Sí (2)	con FR (2)	—

Doble bacteriana: tétanos, difteria; Triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis.

FR: factores de riesgo.

MF: mujeres en edad fértil.

(1): En aquellos que no hayan recibido dos dosis después del año de vida y permanezcan susceptibles.

(2): En población susceptible (seronegativa).

NOTA: Otras vacunas no incluidas en el cuadro pueden utilizarse en circunstancias especiales, como viajes o actividades laborales.

se administraba a las niñas en edad prepuberal para evitar la posibilidad de sufrir la enfermedad durante un embarazo, lo que podría provocar anomalías fetales, pero actualmente se recomienda su administración a todos los niños a los 15 meses de vida y cuando empiecen el período escolar.

Vacuna antiparotiditis

Contiene el virus atenuado de la parotiditis. Se recomienda especialmente en edades prepuberales, ya que la parotiditis padecida después de la pubertad puede producir orquitis, lo que puede causar, aunque rara vez, esterilidad.

Existe un preparado, que contiene a la vez la vacuna antisarampión, antirrubéola y antiparotiditis, que se conoce como triple vírica.

Vacuna antivaricela

Se obtiene a partir del cultivo del virus en células humanas, y se administra por vía subcutánea en una dosis única. Antiguamente se administraba únicamente a niños con factores de riesgo (p. ej., inmunodeficiencias o enfermedades crónicas importantes), pero actualmente la tendencia es a utilizarla en todos los casos, aunque todavía no está incluida en el calendario oficial de vacunaciones.

Vacuna antigripal

Existen muchas cepas distintas del virus de la gripe, y sería imposible preparar una vacuna que las incluyese a todas. Por esta razón, la vacuna de la gripe sólo contiene 3 ó 4 cepas de virus, del tipo de los que producen pandemias gripales (A y B) y que, según los estudios epidemiológicos de la OMS, serán los más probables en cada temporada. Si se produce el contagio por otra cepa distinta (el virus gripal sufre mutaciones con facilidad), la vacuna no será eficaz.

En cualquier caso, y dado que la gripe es en general una enfermedad benigna si afecta a personas previamente sanas, sólo se recomienda la vacunación a personas mayores, o que padeczan enfermedades circulatorias o respiratorias. También se recomienda al personal sanitario, para no dejar desasistida a la población en caso de epidemia.

Antiguamente, la vacuna antigripal producía algunos casos de encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Hoy en día esto es excepcional.

Vacuna antihepatitis A

Contiene el virus entero de la hepatitis A, inactivado con formaldehído. Se administra en dos dosis, por vía intramuscular.

El ser humano es el único reservorio conocido del virus de la hepatitis A (algunos animales, como los moluscos, son meros transmisores), por lo que se espera que la vacunación masiva consiga erradicar esta enfermedad, de forma similar a como sucedió con la viruela.

Vacuna antihepatitis B

Contiene fragmentos purificados del virus de la hepatitis B (o hepatitis sérica), más peligrosa que la anterior, ya que puede producir hepatitis crónica, cirrosis y hepatoma. Se administra por vía intramuscular en tres dosis. El estado de inmunidad dura unos dos años.

Se recomienda especialmente en personas expuestas al suero o la sangre de enfermos, como el personal de servicios de hemodiálisis, laboratorios, anestesia o cuidados intensivos. Actualmente se ha incorporado al calendario oficial de vacunaciones en España.

Vacuna antirrábica

Se administra a las personas que han sido mordidas por animales en los que se ha demostrado la existencia de rabia (por el análisis del cerebro del animal), o al menos se sospeche tal circunstancia. Como se ha indicado, el período de incubación de la rabia es largo, normalmente entre 4 y 6 meses, por lo que la vacunación inmediata después de la mordedura conseguirá niveles adecuados de anticuerpos antes de que aparezca la enfermedad clínica, que en este caso queda controlada. También suele aplicarse la vacuna a personas muy expuestas a mordeduras de perro, como entrenadores, empleados de animalarios o laceros, en este caso, como profilaxis en sentido estricto.

Las vacunas antirrábicas se obtenían antiguamente del cultivo del virus en la médula espinal de conejo o en el cerebro de embriones de pato, y provocaban encefalitis con alguna frecuencia. Sin embargo, la vacuna actual se obtiene cultivando el virus en células diploides humanas (HDCV), y el riesgo de encefalitis es insignificante.

Se administra 1 mL por vía subcutánea profunda el día de la exposición, y luego los días 3, 7 y 14, y dos dosis de recuerdo al mes y a los 3 meses.

Vacuna antivariólica

Se ha abandonado, ya que la OMS declaró la viruela como enfermedad oficialmente erradicada en 1980.

Vacunas antibacterianas

Vacuna antitetánica

Contiene únicamente el toxoide tetánico (toxina tetánica desnaturalizada). Se administra por vía subcutánea, en tres dosis. Suele producir fiebre e inflamación local.

Se debe administrar a todas las personas, con dosis de recuerdo cada cinco años, durante toda la vida. En las personas no vacunadas, o que hace más de cinco años que no se han revacunado, se administra cuando se produce una herida potencialmente tetanígena.

Vacuna antidiftérica

Contiene el toxoide diftérico, y se aplica por vía subcutánea. Produce pocas reacciones locales o generales. No se recomienda su administración a personas mayores de 21 años.

Vacuna anti-tos ferina (*anti pertussis*)

Contiene el toxoide de *B. pertussis*. Habitualmente se administra con los toxoides tetánico y diftérico, formando la llamada vacuna triple bacteriana.

La vacuna que contiene el toxoide tetánico y diftérico se denomina doble bacteriana.

También existe una vacuna que combina la triple bacteriana con la *anú-Haemophilus influenzae B*, y otra que combina la triple bacteriana con la antihepatitis B.

Vacuna antituberculosa (BCG)

Su empleo en los niños recién nacidos ha sido muy discutido, pero actualmente se incluye en el calendario oficial de vacunaciones.

Vacuna antineumocócica

La vacuna actual contiene anticuerpos contra 23 serotipos de neumococo. Se utiliza en personas

inmunodeprimidas, con enfermedades crónicas (diabetes, cirrosis) o que han sufrido una esplenectomía. Se administra por vía subcutánea o intramuscular; una dosis cada cinco años.

Vacuna antimeningococo

Se utiliza únicamente en zonas tradicionalmente endémicas de meningitis C, o cuando se detecta un aumento anormal de casos.

Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo B

Se ha incluido en el calendario de vacunaciones a los 2, 4 y 6 meses, por vía intramuscular.

Otras vacunas bacterianas

Existen otras vacunas bacterianas con aplicaciones limitadas, como la anticolérica. Otras, como la antibrucelósica, la anticatarral, la antiestafilocócica, la antiplégica y la antitífica son de efectos dudosos.

Vacunas antiparasitarias

Están todavía en fase de desarrollo. Los mejores resultados se han obtenido con la vacuna antipalúdica, dirigida contra *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*.

SUEROS

Son productos biológicos, obtenidos del suero de animales o de seres humanos que han sufrido la enfermedad correspondiente o que han sido adecuadamente vacunados contra ella, y que, por tanto, contienen una cantidad apreciable de anticuerpos específicos.

Así pues, la administración de dicho suero aporta anticuerpos ya fabricados, es decir, crea una inmunidad pasiva.

La ventaja de los sueros sobre las vacunas es que no existe período de latencia y, por lo tanto, su efecto es inmediato. Por esta razón, los sueros están indicados en las fases agudas de la enfermedad clínica, para aportar los anticuerpos de los que el individuo carece en ese momento por no haber tenido tiempo para sintetizar los propios.

Sin embargo, el problema fundamental de la aplicación de los sueros es que, al proceder de otro individuo o de otra especie animal, siempre contienen proteínas extrañas que pueden desencade-

nar precozmente reacciones alérgicas agudas de tipo anafiláctico, con edema laríngeo, asfixia, hipotensión y shock. En otras ocasiones, causan tardíamente la llamada enfermedad del suero, consistente en fiebre, exantema y artralgias.

Los anticuerpos útiles se encuentran en la fracción gammaglobulínica del suero, y aunque se intenta purificar esta fracción al máximo, siempre persiste una cantidad mayor o menor de otras proteínas plasmáticas que, sobre todo cuando se trata de sueros procedentes de animales, pueden producir las reacciones alérgicas citadas.

Para reducir al máximo la posibilidad de aparición de una reacción anafiláctica, conviene asegurarse de que el enfermo no ha recibido antes un suero de procedencia animal, ya que en este caso el riesgo es alto. Aun así, se recomienda inyectar previamente una pequeña cantidad del suero (0.1 mL) por vía subcutánea y vigilar la zona durante 30 minutos. Si, durante este tiempo, no se aprecia ninguna reacción local, se inyecta el suero por vía intravenosa, vigilando estrechamente al enfermo durante y después de la infusión.

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica grave, es necesario suspender la infusión del suero y adoptar urgentemente las medidas pertinentes (véase Tratamiento de las reacciones anafilácticas graves).

Sueros procedentes de animales

Suero antitetánico

Se obtiene principalmente del caballo y contiene la antitoxina tetánica. Está indicado en el tétanos clínico, aunque en la actualidad tiende a sustituirse por el suero de procedencia humana (gammaglobulina) que, aunque es menos eficaz, produce menos reacciones anafilácticas.

Suero antidiftérico

Se obtiene también del caballo, y se presenta liofilizado y ultrapurificado por métodos enzimáticos. Aun así, puede causar alguna vez reacciones anafilácticas graves, por lo que hay que tomar las precauciones indicadas.

Suero antibotulínico

Se emplea en casos de botulismo. Hay que solicitarlo a la Dirección General de Farmacia. Las pre-

cauciones a tomar son las mismas que con los sueños anteriores.

Sueros no antiinfecciosos:

sueros antiofídicos

Existen diversos sueros antiofídicos que se utilizan en las mordeduras de serpientes venenosas cuando el cuadro clínico es grave. Habitualmente deben ser específicos, es decir, preparados con la toxina de la especie agresora correspondiente.

Sueros de procedencia humana

(gammaglobulinas o inmunoglobulinas)

Se obtienen de la fracción gammaglobulínica del suero de personas que han sufrido la correspondiente enfermedad y que, por tanto, tienen un nivel alto de anticuerpos específicos contra ella.

Tienen la ventaja sobre los sueros animales de que la incidencia de reacciones alérgicas es menor. El inconveniente que presentan es que son menos eficaces, ya que, en general, contienen una cantidad menor de anticuerpos.

Todas las gammaglobulinas, y también los sueros, tienen un período de acción limitado, que no suele sobrepasar las 2-3 semanas. En general, no se deben administrar al mismo tiempo que la vacuna, ya que reducen la eficacia de ésta. En caso de que esté indicado administrar la gammaglobulina junto con la vacuna, como sucede en el témanos clínico, se recomienda inyectar la vacuna con una jeringa diferente de la utilizada para la gammaglobulina y en un lugar alejado de la inyección de ésta.

Gammaglobulina antirrubéola

Se recomienda su administración en mujeres embarazadas, no vacunadas con anterioridad contra la rubéola, que no tengan anticuerpos antirrubéola (hay que realizar una determinación de anticuerpos) y que sufran una enfermedad sospechosa de rubéola, o que, al menos, hayan tenido un contacto claro con un enfermo de rubéola.

Gammaglobulina anticitomegalovirus

Se utiliza en enfermos inmunodeprimidos con infección activa por citomegalovirus, especialmente en enfermos trasplantados. Los actuales métodos de obtención de esta gammaglobulina no garantizan por completo la ausencia de virus trans-

Cuadro 60-3**SITUACIONES EN LAS QUE LAS GAMMAGLOBULINAS INESPECÍFICAS HAN DEMOSTRADO SU UTILIDAD**

- Inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Enfermedad de Kawasaki
- Síndrome de Guillain-Barré

misibles en el preparado, por lo que, antes de su administración, es necesario obtener por escrito el consentimiento informado del paciente, al que se advertirá de esta circunstancia.

Gammaglobulina antitetánica

Se utiliza sobre todo como profilaxis, después de la producción de heridas sospechosas, y en casos clínicos de tétanos.

Gammaglobulina antisarampión

Sólo se debe utilizar en casos de sarampión en mujeres gestantes o personas inmunodeprimidas.

Gammaglobulina antihepatitis B

Se utiliza cuando se ha producido contaminación con el virus de la hepatitis B, por ejemplo, por pinchazos con agujas con las que se ha inyectado previamente a personas portadoras del virus, por contacto con sangre de estas personas, etc., y siempre que no se esté adecuadamente vacunado y no existan en el suero anticuerpos antihepatitis B.

Otras gammaglobulinas antiinfecciosas

Existen otras gammaglobulinas, como la antiparotiditis la anti-tos ferina, la antivariólica (para

prevenir el herpes zóster), las antialérgicas y las «polivalentes». De todas ellas se abusa ampliamente, y su eficacia es, cuanto menos, dudosa. Su empleo «para aumentar las defensas» es simplemente un despilfarro.

Otras gammaglobulinas no antiinfecciosas

La gammaglobulina anti-Rh (o anti D) se administra a mujeres Rh (-), dentro de los tres días siguientes al parto de un niño Rh (+), para evitar la formación de anticuerpos, ya que implicaría un riesgo de enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh en embarazos sucesivos.

Las inmunoglobulinas humanas inespecíficas se pueden emplear en algunas enfermedades no infecciosas, de base inmunitaria, en las que pueden ser beneficiosas. En el Cuadro 60-3 se recogen las enfermedades en las que este beneficio está suficientemente demostrado y en las que, por tanto, su administración está indicada. En el Cuadro 60-4 se recogen otras entidades en las que el beneficio de las inmunoglobulinas no está completamente demostrado, pero existen indicios razonables de que puedan ser también beneficiosas.

Cuadro 60-4**SITUACIONES EN LAS QUE EXISTEN INDICIOS RAZONABLES DE UTILIDAD DE LAS GAMMAGLOBULINAS INESPECÍFICAS**

- Miastenia grave
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía multifocal motora
- Dermatomiositis
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Aplasia pura de la serie roja en pacientes con infección grave por Parvovirus B19
- Trombocitopenia resistente a transfusiones de plaquetas
- Neumonía intersticial por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Hay que promover la vacunación masiva de la población. Muchas enfermedades infecciosas graves pueden evitarse con una vacunación adecuada.

2.

Al contrario de lo que se cree habitualmente, las vacunaciones no son exclusivas de la infancia. Algunas vacunas hay que continuar administrándolas durante toda la vida.

3.

Puede aplicarse más de una vacuna en el mismo día.

4.

Los niños pueden bañarse y realizar cualquier actividad después de vacunarse.

5.

La vacuna puede aplicarse aunque el niño tenga catarro leve o diarrea.

6.

En el caso de la vacuna antipoliomielítica (Sabin), el niño no debe comer desde media hora antes hasta media hora después de adminis-

trar la vacuna. Si el niño vomita durante los 20 minutos posteriores a la administración, la dosis debe repetirse al día siguiente.

7.

La mayor parte de las vacunas inyectables produce erupción, hinchazón y dolor en el sitio de la inyección. La vacuna BCG suete producir un nódulo en el lugar de la inyección que puede ulcerarse y supurar, cicatrizando al cabo de unos tres meses; la higiene de la zona debe realizarse sólo con agua y jabón.

8.

La rubéola adquirida durante la gestación puede ser peligrosa para el niño. Las mujeres en edad fértil deben realizarse una determinación de anticuerpos contra esta enfermedad y, en caso de resultar negativo, aplicarse la vacuna.

9.

La incidencia actual de encefalitis posvacunación es sumamente baja, incluso con la vacuna antirrábica.

10.

La administración de sueros de procedencia animal siempre entraña un riesgo de reacción anafiláctica grave. Hay que preguntar siempre al enfermo y a sus familiares si se han recibido sueros animales con anterioridad; si es así, la administración es peligrosa. En cualquier caso, antes de administrar el suero por vía intravenosa conviene realizar una prueba por vía subcutánea.

11.

En caso de reacción anafiláctica grave, es necesario aplicar de inmediato el tratamiento indicado, que se debe tener siempre a mano, sin esperar ayuda exterior.

12.

Aunque con menos frecuencia que los sueros de procedencia animal, las gammaglobulinas humanas también pueden producir reacciones anafilácticas graves, por lo que también se aplicarán con precaución.

SECCIÓN XIII

Farmacología antineoplásica

61 Citostáticos

CAPITULO 61

Citostáticos

INTRODUCCIÓN

Los citostáticos se utilizan en el tratamiento de los tumores malignos diseminados, como las leucemias, los linfomas y el mieloma, y en algunos casos de tumores malignos localizados, en este caso frecuentemente asociados a cirugía o radioterapia.

Muchos tumores malignos pueden hoy en día curarse definitivamente con citostáticos, o al menos se puede conseguir prolongar la supervivencia.

En general, los tumores sólidos responden peor a los citostáticos; sin embargo, el coriocarcinoma, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el seminoma, el tumor renal de Wilms y el sarcoma de Ewing pueden curarse exclusivamente con citostáticos, aunque en algunos casos hay que asociar al tratamiento cirugía o radioterapia, o ambas cosas.

Otros tumores en fase avanzada, con metástasis, pueden responder parcialmente al tratamiento con citostáticos, consiguiendo prolongar la supervivencia.

Algunos tumores son resistentes a los citostáticos. En ciertos casos esto parece una característica natural del tumor, pero en otros está demostrado que la resistencia al citostático surge durante el tratamiento, de forma similar a lo que sucede con la aparición de resistencias frente a los antibióticos por parte de las bacterias.

Los citostáticos son, en general, fármacos de elevada toxicidad.

ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Vías de administración

La mayoría de los citostáticos se administra por vía intravenosa, y algunos por vía oral. En todos los casos, y debido a su elevada toxicidad, es importante ajustar las dosis con la mayor precisión posible. Normalmente, ésta se calcula según la superficie corporal, expresada en metros cuadrados, que a su vez se deriva del peso y la talla, utilizando para ello tablas establecidas.

En la administración de los preparados por vía intravenosa hay que tomar una serie de precauciones, que se indican más adelante.

Combinación de citostáticos

Es muy frecuente administrar dos o más citostáticos juntos. Esto tiene la ventaja de que se puede reducir la resistencia de las células tumorales a estos fármacos, y se puede ampliar la capacidad agresiva utilizando fármacos con diferentes mecanismos de acción. El inconveniente es que los efectos tóxicos se pueden sumar. Para evitarlo, se procura no combinar citostáticos con una misma o parecida toxicidad, algo que no siempre se consigue.

En ocasiones se combinan muchos citostáticos en el mismo tratamiento. Por ejemplo, una combinación frecuentemente utilizada en el tratamiento del linfoma de Hodgkin se conoce con las siglas MOPP-ABV, que son las iniciales de mecloretamina, Oncovín (vincristina), procarbazine, prednisona, adriamicina (doxorrubicina), bleomicina y vinblastina.

Ciclos

Lo más habitual es administrar los citostáticos en ciclos, por ejemplo, una semana de tratamiento y una o dos de descanso. Con esto se intenta que las células normales (fundamentalmente, las de la médula ósea) se recuperen del efecto tóxico del citostático, mientras que las células tumorales se recuperan en menor cuantía. De esta forma, y repitiendo los ciclos, se pretende reducir progresivamente el número de células tumorales, hasta conseguir su erradicación completa, mientras que las células normales se mantienen, al recuperarse después de cada ciclo (Fig. 61-1). Sin embargo, este comportamiento teórico de las células normales y tumorales no siempre se cumple.

Uno de los aspectos más esenciales en el trata-

miento con citostáticos es decidir cuántos ciclos hay que administrar. La meta es destruir todas las células tumorales, pero esto es difícil de demostrar de modo fehaciente, ya que cuando el número de células tumorales desciende por debajo de un millón, el enfermo no sólo suele estar asintomático, sino que habitualmente es imposible demostrar en él la existencia de tumor con los métodos actuales de exploración. Sin embargo, si persisten células tumorales al terminar el tratamiento, el tumor va a recidivar. Por otra parte, continuar con los ciclos de citostáticos cuando el tumor ya ha sido completamente erradicado únicamente producirá fenómenos tóxicos. Sólo la experiencia acumulada de casos anteriores puede orientar en cada tipo de tumor a la hora de determinar cuál es el tiempo ideal de tratamiento, pero no está establecido en todos los casos.

EFECTOS SECUNDARIOS GENERALES DE LOS CITOSTÁTICOS

Casi todos los citostáticos producen importantes efectos secundarios. Su margen terapéutico es estrecho e incluso inexistente, por lo que en muchos

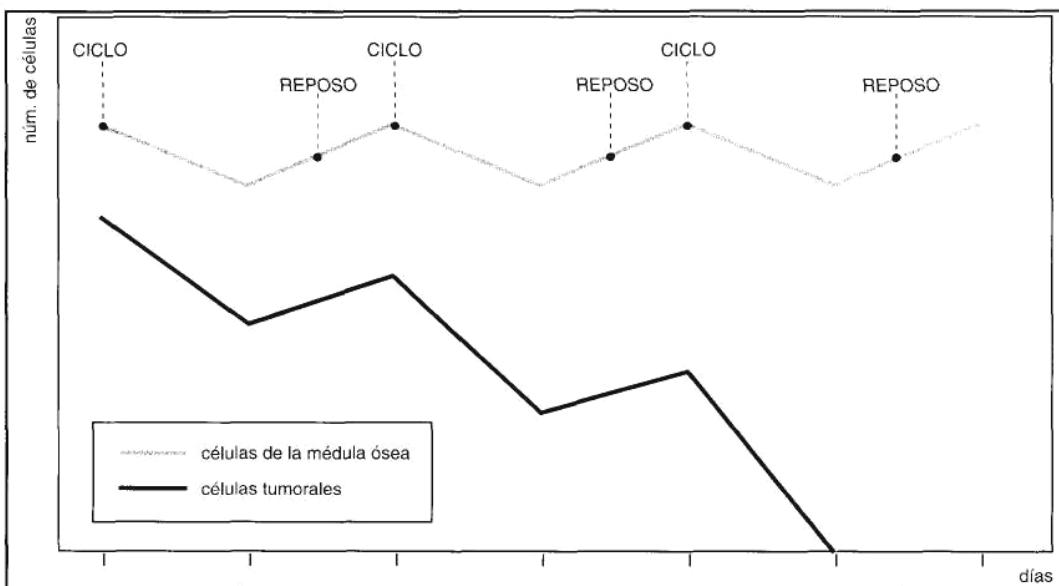


Fig. 61-1. Evolución del número de células de la médula ósea y células tumorales durante los ciclos de citostáticos

casos los efectos secundarios aparecen *antes* que los terapéuticos, o al menos simultáneamente, y es muy difícil o imposible evitarlos. Los efectos secundarios de la mayor parte de los citostáticos son tan importantes por sí mismos que producen una auténtica enfermedad, en ocasiones tan grave como la que se quiere tratar con ellos. Con frecuencia hay que interrumpir el tratamiento, o ampliar los períodos de descanso, debido a los efectos secundarios del citostático.

En general, los citostáticos son más tóxicos para las células tumorales que para las células normales, pero no siempre es así. El citostático ideal, que sería selectivamente agresivo para las células tumorales e inocuo para las células normales, todavía no se ha encontrado.

Los citostáticos suelen ser más agresivos sobre las células que están en fase de reproducción. Una de las características de los tumores malignos es precisamente su continua división celular, sin fases de reposo, lo que los hace sensibles a los citostáticos. Sin embargo, algunas células normales, como las de la médula ósea, de la mucosa del aparato digestivo, de los folículos pilosos y de las gónadas, se dividen también con relativa rapidez, y por tanto son asimismo agredidas por los citostáticos.

Depresión de la médula ósea

Es uno de los efectos secundarios más comunes y graves de muchos citostáticos. La depresión aparece precozmente (en días) y es global, produciéndose anemia, leucocitopenia y trombocitopenia. Estas alteraciones se pueden paliar, en parte, recurriendo a diversas medidas: la anemia y la trombocitopenia se pueden mejorar con transfusiones de hematíes y plaquetas; la leucocitopenia puede mejorar con los fármacos estimulantes de colonias de granulocitos que se describen en el Cap. 33, y las complicaciones infecciosas, secundarias a la leucocitopenia, se pueden tratar mejor debido a que se dispone de más y mejores antibióticos y a la aplicación de medidas de aislamiento. Sin embargo, la depresión medular es con frecuencia un factor limitante en el uso terapéutico de los citostáticos.

Afección de las mucosas del aparato digestivo

La más frecuente es la inflamación intensa de la mucosa bucofaríngea, que se conoce como muco-

sitis. Una higiene meticulosa de la boca, incluyendo la eliminación previa de infecciones dentarias, puede reducir la incidencia de esta complicación. Si se produce la mucositis, pueden ser útiles los lavados con una solución de un anestésico local cada tres horas, extremando las medidas de higiene bucal. También suele aplicarse una solución de un antifúngico (p. ej., nistatina), para intentar evitar la infección por *Candida*. En casos graves, puede producirse la obstrucción de las vías respiratorias, lo que precisa la realización de una traqueostomía.

También puede verse afectada la mucosa yeyunal, lo que puede ocasionar diarrea y hemorragia digestiva.

Afección de los folículos pilosos

Es frecuente la alopecia total, aunque generalmente el pelo se recupera al terminar el tratamiento. Aunque se han investigado diversos métodos para intentar evitar la alopecia, que conlleva un importante factor psicológico, ninguno ha dado resultado.

Alteraciones de las gónadas

En la mujer, es frecuente la amenorrea durante la administración de los citostáticos, pero normalmente los ciclos menstruales se recuperan al interrumpir el tratamiento. En el varón, suele haber oligospermia, y puede producirse esterilidad permanente.

Los citostáticos pueden causar trastornos genéticos sobre las gónadas, lo que puede producir malformaciones u otras enfermedades congénitas en la descendencia. Durante el tratamiento, y hasta seis meses después de terminarlo, tanto las mujeres como los varones deben evitar tener descendencia, utilizando un método anticonceptivo seguro.

La mayor parte de los citostáticos atraviesa la placenta, pudiendo producir malformaciones congénitas o la muerte del feto (véase el Cap. 69).

Desarrollo de otros tumores

Debido a su influencia negativa sobre las células normales, el tratamiento con algunos citostáticos, y especialmente si se combinan con radioterapia, se asocia estadísticamente a una mayor probabilidad de sufrir un segundo tumor maligno en el futuro.

Vómitos

Un efecto secundario muy común de los citostáticos son los vómitos, frente a los cuales los antieméticos clásicos suelen ser poco útiles. En la actualidad, los fármacos de elección en esta situación son el ondansetrón y otros análogos, que se describen en el Capítulo 34.

CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS

Los citostáticos más empleados actualmente se indican en el Cuadro 61-1.

Alquilantes

Son fármacos que producen alteraciones irreversibles de la molécula del ADN, inactivando los

Cuadro 61-1 CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS

- 1) Citostáticos que modifican la estructura o la función del ADN (alquilantes)
 - a) Mostazas nitrogenadas
 - Ciclofosfamida
 - Clorambucilo
 - Melfalán
 - b) Nitrosoureas
 - Carmustina
 - Estramustina
 - Fotemustina
 - Lomustina (CCNU)
 - c) Otros
 - Busulfano
 - Tiotepa
- 2) Antimetabolitos
 - a) Análogos del ácido fólico
 - Metotrexato
 - Raltitrexed
 - b) Análogos de la pirimidina
 - Capecitabina
 - Citarabina
 - Fluorouracilo
 - Tegafur
 - c) Análogos de la purina
 - Fludarabina
 - Mercaptopurina
 - Tioguanina
- 3) Antibióticos citostáticos
 - a) Amsacrina
 - b) Bleomicina
 - c) Dactinomicina (actinomicina)
 - d) Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)
 - e) Doxorrubicina (adriamicina)
 - f) Epírrubicina
 - g) Idarrubicina
 - h) Mitomicina
- 4) Inhibidores de la mitosis celular (alcaloides de la *Vinca*)
 - a) Vinblastina
 - b) Vincristina
 - c) Vindesina
 - d) Vinorelbina
- 5) Anticuerpos monoclonales
 - a) Alentuzumab
 - b) Cetuximab
 - c) Rituximab
 - d) Trastuzumab
- 6) Agentes diversos
 - a) Asparraginasa
 - b) Bexaroteno
 - c) Carboplatino
 - d) Cisplatino
 - e) Docetaxel
 - f) Etopósido
 - g) Hidroxiurea
 - h) Imatinib
 - i) Irinotecán
 - j) Oxaliplatino
 - k) Paclitaxel
 - l) Procarbazina
 - m) Tenipósido

procesos de reproducción celular. Son todos importantes depresores de la médula ósea, siendo éste su principal efecto tóxico. También producen con frecuencia vómitos y alopecia y, en algún caso, cistitis hemorrágica.

Las mostazas nitrogenadas se utilizan en las leucemias y los linfomas; el melfalán se emplea en el mieloma.

De las nitrosoureas, la carmustina se utiliza, en forma de implante, en la cavidad de resección de los glioblastomas multiformes cerebrales; la estamustina se emplea en el cáncer de próstata y la fotemustina en el melanoma diseminado.

El busulfano se emplea en la leucemia mielocítica crónica.

Antimetabolitos

Estos fármacos bloquean la síntesis del ADN, bien por inhibir selectivamente alguna enzima necesaria para el metabolismo celular, bien por parecerse químicamente a alguna de las sustancias que la célula necesita para su metabolismo. En este caso, se «engaña» a la célula tumoral, que capta esta sustancia y la incorpora a su metabolismo, pero como no es exactamente igual a la necesaria, acaba bloqueando alguna cadena metabólica, con lo que se frena la división celular.

Los antimetabolitos también deprimen la médula ósea, aunque en general menos que los fármacos del grupo anterior. Se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de las leucemias. El metotrexato, el fluorouracilo y el raltitrexed se emplean también en tumores sólidos (el raltitrexed en el cáncer colorrectal avanzado).

En ocasiones se administran dosis muy altas de metotrexato, potencialmente mortales, y a las 24 horas se administra ácido folínico, que neutraliza la acción del metotrexato. Es lo que se conoce como rescate del ácido folínico.

Antibióticos citostáticos

Son antibióticos que tienen la propiedad de formar complejos estables con el ADN, al que inactivan. Por su toxicidad, no se utilizan nunca en infecciones. Las indicaciones más habituales son las leucemias y los linfomas, así como algunos tumores sólidos, como el carcinoma de mama.

La daunorrubicina y la doxorrubicina se parecen químicamente a los digitálicos, y pueden producir arritmias y depresión miocárdica; esta última se manifiesta por signos de insuficiencia cardíaca. Este efecto está en relación directa con la dosis.

Inhibidores de la mitosis celular

Son compuestos que alteran profundamente el proceso de la mitosis y, en consecuencia, interrumpen la reproducción celular.

La vinblastina, la vincristina y la vindesina son alcaloides que se extraen de plantas de la familia de la *Vinca* (*V. pervinca* y *V. rosea*). La vincristina se emplea básicamente en la fase de inducción de la remisión de la leucemia aguda. La vinblastina y la vindesina suelen emplearse en el tratamiento de los linfomas. La vinorelbina es un derivado semisintético de los anteriores, que se utiliza en el cáncer de pulmón distinto del de células pequeñas y en el cáncer de mama avanzado.

Además de deprimir la médula ósea, todos estos fármacos producen toxicidad neurológica (la vinorelbina menos que los otros), causando neuropatía periférica y estreñimiento. También son muy tóxicos sobre los folículos pilosos y casi siempre producen alopecia total, que normalmente es reversible.

Anticuerpos monoclonales

Se trata de anticuerpos monoclonales humanizados, obtenidos mediante técnicas recombinantes, que, en general, antagonizan algunos factores que están sobreexpresados en las células tumorales, y que se relacionan con el exceso de reproducción celular. En otros casos, inducen la apoptosis (muerte celular programada).

El alemtuzumab, que inhibe una glucoproteína de la superficie de los linfocitos, se utiliza en la leucemia linfocítica crónica; el rituximab, que inhibe al antígeno de membrana CD20, se emplea en los linfomas reticulares. El trastuzumab y el cetuximab bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; el primero se utiliza en el cáncer de mama y el segundo, habitualmente asociado al irinotecán, en el cáncer colorrectal avanzado.

Agentes diversos

En este grupo se incluyen otros fármacos eficaces en el tratamiento de los tumores malignos, con efectos más complejos o desconocidos.

El bexaroteno activa los receptores cutáneos de retinoides, y se utiliza en el linfoma cutáneo de células T.

El cisplatino es eficaz en el seminoma y en el cáncer de ovario, y se emplea también en otros tumores sólidos; el carboplatino se utiliza fundamentalmente en el cáncer de ovario avanzado, y el oxaloplatino en el cáncer colorrectal. Deprimen relativamente poco la médula ósea, pero con mucha frecuencia producen náuseas y vómitos, y además son nefrotóxicos, sobre todo el cisplatino. Cuando se utilizan, hay que procurar mantener una diuresis adecuada, administrando líquidos abundantes.

El etopósido y el tenipósido son muy parecidos a los alcaloides de la *Vinca*, y tienen sus mismas indicaciones.

El docetaxel y el paclitaxel son eficaces en el carcinoma metastásico de ovario.

El irinotecan se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

La asparraginasa, la hidroxiurea y la procarbazine se utilizan en las leucemias y los linfomas. El imatinib, que es un inhibidor de la tirosina cinasa, se utiliza en la leucemia mielocítica crónica con cromosoma Philadelfia positivo.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de los tumores malignos

Además de los fármacos anteriores, en el tratamiento de algunos tumores se utilizan otros compuestos que no son citostáticos en sentido estricto.

Hormonas y antihormonas Como ya se ha indicado, los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento de algunos tumores linfáticos. Los estrógenos y los andrógenos, así como sus correspondientes productos antihormona, se utilizan también en algunos tumores de mama, útero y próstata (véanse los Caps. 43 y 44).

Interferones

Los interferones son productos biológicos (citoquinas), con una potente acción antiproliferativa,

antivírica e inmunomoduladora. En terapéutica se utilizan los interferones alfa (α -2A, α -2B y α -N 1), beta (β -1A y β -1B) y gamma (γ -1 B). Todos ellos se obtienen por técnicas recombinantes de ADN.

Los interferones α se utilizan en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica, de la tricoleucemia (o leucemia de «células peludas») y del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, y también pueden ser eficaces en el tratamiento de algunos linfomas, el mieloma múltiple, el tumor carcínideo, el carcinoma renal avanzado y el melanoma maligno. Los interferones α -2A y α -2B se utilizan también en el tratamiento de las hepatitis crónicas por virus B y C (véase el Cap. 54).

Los interferones p se utilizan en el tratamiento de la esclerosis múltiple (véase el Cap. 18), y el interferón y se usa en la granulomatosis crónica.

Todos los interferones pueden producir un cuadro pseudogripeal, con fiebre, astenia, cefalea y mialgias, y en ocasiones producen leucocitopenia y trombocitopenia, así como alteraciones hepáticas.

Inmunoestimulantes

La interleucina 2 se utiliza en el tratamiento del carcinoma renal avanzado, como estimulante del sistema inmunitario. En otros tumores, como el cáncer de vejiga, se utilizan estimulantes inespecíficos de la inmunidad, como cepas atenuadas de *Mycobacterium bovis*.

NORMAS PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Preparación de las soluciones de citostáticos

Como ya se ha indicado, la mayor parte de los citostáticos se administra por vía intravenosa, ya sea directamente o, lo que es más frecuente, diluidos en solución salina o glucosada, respetando escrupulosamente la dosis del citostático y el volumen y la naturaleza del líquido que le sirve de vehículo. En ambos casos, hay que asegurarse de que la inyección se efectúa dentro de la vena.

Por otra parte, la manipulación de los citostáticos para la preparación de las soluciones entraña un riesgo para la persona que lo realiza, especialmente si éste es su trabajo habitual, ya que son

irritantes para la piel y las mucosas, y en algunos casos pueden absorberse lo suficiente como para producir toxicidad general. Por tanto, deben adoptarse las siguientes precauciones (por otra parte, obligatorias por ley):

Local y material

Las soluciones se preparan en un local dedicado exclusivamente a ello, provisto de flujo de aire laminar, o por lo menos suficientemente ventilado y con extractor de aire.

La zona de preparación se cubre con un material absorbente que luego se desecha. Cualquier material que haya entrado en contacto con el citostático, o posibles restos del mismo, se desecha en bolsas impermeables y bien cerradas, que se incineran.

Protección

La persona que prepara las soluciones debe ponerse bata, mascarilla, guantes y gafas de protección total. Al acabar, debe lavarse las manos.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

Apertura de los envases

Las ampollas o envases se deben abrir con cuidado, protegiéndose las manos. También se pondrá especial cuidado en no pincharse con las agujas empleadas.

Contaminación de la piel y las mucosas

Si, a pesar de todo, el citostático entra en contacto con la piel, se lava abundantemente la zona con agua y jabón neutro. Si se trata de las mucosas, se lavan con solución salina. Si la zona contaminada es el ojo, hay que acudir urgentemente a un oftalmólogo.

Infusión del citostático

La infusión se realiza habitualmente a través de una cánula corta de teflón (las agujas metálicas no deben utilizarse), que se retira al terminar la infusión. En este caso, se adoptan las siguientes precauciones:

- Deben extremarse las medidas de asepsia, ya que la mayoría de los enfermos sufre leucocito-

penia o depresión de la inmunidad a causa del tumor y, por tanto, mayor predisposición a sufrir infecciones.

- Se evitarán las venas situadas sobre las articulaciones de la muñeca y el codo. Una infección local podría afectar a dichas articulaciones, comprometiendo su función.

- También debe evitarse utilizar venas finas, inflamadas, en zonas con edema, o zonas que han sido previamente sometidas a radioterapia.

- Es preciso asegurarse de que la cánula está bien situada en la luz venosa, realizando primero una infusión de prueba con solución salina limpia, para comprobar que existe un buen flujo y que no hay escapes de líquido a la zona circundante. El retorno de sangre al aspirar con la jeringa es un dato deseable, pero no siempre garantiza que la cánula esté en la vena, especialmente si se han realizado varios intentos de punción de ésta.

- En cada administración del citostático se debe cambiar de vena.

- Es necesario vigilar permanentemente la infusión de la solución del citostático.

Vías venosas permanentes

Si el tratamiento con citostáticos es muy prolongado, o resulta difícil poder obtener una buena vía venosa en cada administración, se inserta un catéter largo de teflón o silicona, que permanece *in situ* durante días, semanas o meses. Normalmente se introduce en un túnel subcutáneo para reducir el riesgo de infección (catéteres "tunelizados"). Al terminar la infusión del citostático, el catéter se rellena de una solución de heparina y se cierra. En algunos casos se utilizan catéteres cuyo extremo proximal termina en un reservorio que se implanta quirúrgicamente debajo de la piel. El reservorio tiene un diafragma de látex que se pincha a través de la piel para realizar cada infusión, lo que reduce el riesgo de infección.

Extravasación de la solución de citostáticos

La complicación más importante en el proceso de administración de algunos citostáticos a través de una cánula corta es la extravasación de la solución al tejido que rodea la vena. La extravasación puede producir dolor, infección, artritis si la vena está sobre una articulación y, en casos extremos, ne-

erosis extensa de la piel y el tejido celular subcutáneo. Los citostáticos más peligrosos en este sentido son los del grupo de los antibióticos, sobre todo la doxorrbucina (adriamicina), la daunorrbucina, la epirrubucina, la bleomicina y la mitomicina, y también los derivados del grupo de la *Vinca* (vinblastina, vincristina y vindesina). Todos ellos pueden producir necrosis extensas. Otros citostáticos también pueden ocasionar trastornos si se extravasan.

Si se han tomado todas las precauciones indicadas anteriormente y se vigila adecuadamente la infusión, el riesgo de extravasación es escaso.

Casi todos los citostáticos producen molestias locales en el punto de la infusión, con sensación de quemazón y dolor, que suelen mejorar con la aplicación local de frío. Sólo una persona con experiencia podrá distinguir estos síntomas, inevitables y sin importancia, de una extravasación.

Los síntomas de la extravasación son el dolor y, sobre todo, la hinchazón de la zona alrededor del punto de punción o en sus inmediaciones. En este caso es necesario adoptar lo antes posible las siguientes medidas:

- Interrumpir la infusión, cerrando la vía, pero *sin retirar la cánula*.

- Aspirar por la cánula con una jeringa con suavidad. En algún caso se puede recuperar parte de la solución extravasada.

- Infundir por la cánula un corticoide (100 mg de hidrocortisona o 4-8 mg de dexametasona) y 5 mL de bicarbonato sódico en solución 1 M (al 8.4 %). Tanto el corticoide local como el cambio de acidez que provoca el bicarbonato pueden reducir la irritación que el citostático produce sobre los tejidos.

- Si el citostático que se estaba infundiendo era vinblastina o vincristina, se inyecta, a través de la cánula, 1 mL de una solución de 150 U/mL de hialuronidas.

- A continuación se retira la cánula, se limpia la zona con solución de polividona yodada, se cubre con una crema de hidrocortisona y se aplica frío local durante 24 horas, manteniendo, si es posible, la extremidad elevada. Si el citostático era vinblastina o vincristina, en lugar de frío, se aplica calor.

- En las horas y días sucesivos es preciso vigilar la zona, ya que a pesar de todo puede producirse una necrosis, que requerirá los cuidados de un cirujano plástico.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Los citostáticos constituyen el grupo de fármacos con mayor toxicidad de todo el arsenal terapéutico, por lo que hay que manipularlos con exquisito cuidado.

2.

Aunque se espera que actúen con mayor agresividad sobre las células tumorales, los citostáticos casi siempre van a producir importantes efectos secundarios, que es preciso conocer y vigilar. Hay que advertir al enfermo y a sus familiares de los efectos adversos que se van a presentar casi con absoluta seguridad, y explicarles que es el precio que normalmente hay que pagar por tratar una enfermedad potencialmente mortal.

3.

Es preciso respetar escrupulosamente las dosis, los intervalos de administración y las formas específicas de aplicación de cada citostático.

4.

Conviene conocer muy bien los efectos tóxicos específicos de cada citostático, para

tomar en cada caso las medidas de precaución adecuadas.

5.

Es preciso advertir a los enfermos de los riesgos teratógenos de los ritostáticos. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas hasta, al menos, seis meses después de terminado el tratamiento. Si se plantea la administración de citostáticos durante un embarazo, se deben discutir los riesgos que puede sufrir el feto. Si la administración se considera inevitable, y la gestación se encuentra en las primeras semanas, en ocasiones hay que plantear la posibilidad de un aborto terapéutico, ya que con algunos citostáticos el riesgo de afectación fetal importante es muy alto.

En los varones se puede producir esterilidad completa. Si se pretende una paternidad después del tratamiento, se puede obtener semen antes del mismo y mantenerlo congelado, para utilizarlo posteriormente con técnicas de reproducción asistida.

Sin embargo, no hay afección permanente de los gametos. Si la función gonadal se mantiene, total o parcialmente, a partir del sexto mes después del tratamiento, no existe mayor riesgo de malformaciones fetales en futuros embarazos.

6.

La administración de citostáticos no sólo conlleva un riesgo para el que los recibe, sino también para el que los prepara y aplica, especialmente si éste es su trabajo habitual. Es importante observar escrupulosamente las normas de protección indicadas, que además son obligatorias por ley.

7.

En la administración de citostáticos, es preciso evitar a toda costa la extravasación, observando las normas indicadas anteriormente. Si se produce la extravasación, hay que saber detectarla y tratarla, sin precipitación pero rápidamente, conociendo todas las medidas que se deben adoptar.

SECCIÓN XIV

Fármacos de aplicación tópica

- 62 Bases y principios activos dermatológicos**
- 63 Bases y principios activos oftalmológicos**
- 64 Bases y principios activos otorrinológicos**

CAPÍTULO 62

Bases y principios activos dermatológicos

INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades dermatológicas se pueden tratar mediante la aplicación local (tópica) de fármacos. Otras, como la psoriasis, el pénfigo, la eritrodermia descamativa o la epidermólisis ampollosa, a menudo requieren un tratamiento sistémico o, por lo menos, mixto.

Los preparados farmacológicos que se aplican directamente sobre la piel constan habitualmente de dos partes bien diferenciadas: el vehículo o base y los principios activos.

La base es inerte, es decir, no tiene actividad farmacológica, pero es fundamental elegir la adecuada a cada lesión cutánea, ya que cada tipo de lesión requiere una base determinada. La aplicación de una base incorrecta puede incluso agravar la lesión, o hacer ineficaces los principios activos. Por otra parte, en muchas ocasiones el efecto favorable de un preparado dermatológico tópico depende preferentemente o exclusivamente de la base, y no de los principios activos que contiene-

TIPOS DE BASES DERMATOLÓGICAS

Difieren fundamentalmente en su grado de hidratación, que puede ir desde el 100 % (líquido) al 0 % (polvo).

Loción

Es un líquido que habitualmente contiene en suspensión un polvo no soluble. Está indicada en lesiones inflamatorias agudas y exudativas. Se aplica cada 1-2 horas.

Gel

Es parecido a la loción, pero su efecto es algo más duradero. Suele contener alcohol, por lo que es irritante para las mucosas.

Crema

Es un aceite emulsionado en agua. Está también indicada en lesiones húmedas, sobre todo eczemas exudativos. Es fácil de lavar.

Ungüento

Se compone de agua emulsionada en una base oleosa. Está indicado en lesiones secas no descamativas. Es más consistente que la crema y más difícil de lavar.

Pomada

Es una grasa. Está indicada en lesiones secas y descamativas, como eccemas secos y psoriasis. Produce una capa impermeable sobre la lesión, preservando la humedad cutánea y favoreciendo la penetración de los principios activos que con-

tenga. Es más consistente que el ungüento y también resulta difícil de lavar.

Pasta

Es una mezcla muy espesa de ungüento y polvo. Está indicada en lesiones liquenificadas y cuando se quiere delimitar bien el campo de aplicación, ya que no se extiende fácilmente.

Polvo

Está indicado en lesiones de los pliegues cutáneos, sobre todo si están húmedos o ulcerados. Los más empleados son el talco y el óxido de cinc.

PRINCIPIOS ACTIVOS DERMATOLÓGICOS

Se utilizan incorporados a las bases, ejerciendo normalmente un efecto local, ya que, en principio, la piel tiene escaso poder de absorción. Sin embargo, hay algunas circunstancias que favorecen la absorción cutánea de los principios activos. Las más importantes son la inflamación, la edad (a menor edad, más absorción), la zona tratada (absorben más la cara, la espalda, las axilas y los pliegues), la extensión de piel tratada y el propio fármaco.

Cuando estas circunstancias son favorables a la absorción, el principio activo del preparado tópico puede absorberse lo suficiente como para producir efectos sistémicos manifiestos.

Antipsoriásicos

Alquitranes

Los alquitranes, como el alquitrán mineral (o alquitrán de hulla), son un remedio antiguo, pero todavía útil, en algunos casos de psoriasis. Se utilizan normalmente en forma de gel. Tienen una potente acción fotosensibilizadora, lo que tiene interés en el aspecto fototerápico de la psoriasis, pero pueden producir quemaduras si no se toman precauciones. A veces causan alergia local.

Calcipotriol

Es un derivado del calcitriol (la forma activa de la vitamina D), que resulta eficaz en casos leves o moderados de psoriasis. Existen preparados en forma de crema, pomada y loción cutánea.

Corticoides

Los glucocorticoides aplicados sobre la piel tienen un importante efecto antiinflamatorio y antialérgico, por lo que se utilizan (a veces, de forma abusiva) en lesiones cutáneas diversas, especialmente eccema, psoriasis y dermatitis alérgicas. Otras lesiones, como la alopecia areata, el lupus eritematoso discoide, las cicatrices hipertróficas y queloides, la necrobiosis lipoidea de los diabéticos, el prurigo nodular y la pitiriasis rosada, pueden responder también favorablemente a la aplicación tópica de glucocorticoides. En ocasiones se inyectan por vía intradérmica en la propia lesión.

Desde el punto de vista de la potencia de acción intrínseca y de su concentración, los preparados farmacológicos de corticoides para empleo dermatológico se pueden clasificar en varios grupos, que se indican en el Cuadro 62-1.

En principio, se deben emplear los menos potentes, ya que los más potentes, aunque pueden producir una curación más rápida, tienen más efectos secundarios sobre la propia piel, como atrofia de la dermis, aparición de estrías cutáneas (sobre todo en los niños) y diseminación de infecciones, tanto bacterianas como víricas. Por otra parte, los glucocorticoides más potentes pueden producir efectos sistémicos, especialmente cuando se dan las circunstancias señaladas anteriormente, que aumentan la absorción por la piel.

En las zonas cutáneas con mayor grado de absorción, sólo debe emplearse la hidrocortisona. En los niños pequeños, también debe utilizarse exclusivamente la hidrocortisona, en cualquier zona.

En la aplicación tópica de glucocorticoides tiene mucha importancia la base elegida. Para que el glucocorticoide penetre en la dermis hay que mantener la humedad propia de la piel, algo que sólo se consigue satisfactoriamente con una pomada. La aplicación de glucocorticoides en crema o gel es poco eficaz, excepto cuando la lesión es muy húmeda.

Para aumentar la hidratación de la piel y favorecer la penetración del glucocorticoide se puede recurrir a la llamada cura oclusiva, que consiste en introducir la zona a tratar en una bolsa de plástico (en el caso de las extremidades) que se cierra

Cuadro 62-1**CLASIFICACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES PARA APLICACIÓN TÓPICA****Potencia baja**

- Hidrocortisona base al 0.25%
- Acetato de metilprednisolona al 1%

Potencia media

- Pivalato de flumetasol al 0.02%
- Fluorometolona al 0.05-0.1%
- Acetónido de triamcinolona al 0.01-0.04%
- Furoato de mometasol al 0.1%

Potencia elevada

- Benzoato de betametasol al 0.025%
- Acetónido de fluocinolona al 0.025%
- Acetónido de triamcinolona al 0.1%

Potencia muy elevada

- Dipropionato de betametasol al 0.05%
- Desoximetasol al 0.25%
- Acetónido de fluocinolona al 0.1-0.2%
- Halcinónida al 0.1%

por el borde, o cubrir la zona con plástico que se sella con esparadrapo.

Los preparados tópicos de glucocorticoides se aplican generalmente dos a tres veces al día en capa fina, excepto en las curas oclusivas, que se pueden mantener 24 horas. La mometasol se aplica una sola vez al día en todos los casos.

Los glucocorticoides tópicos no deben utilizarse solos en lesiones infecciosas de la piel, sobre todo víricas, ya que pueden diseminarlas.

Antimicrobianos

Las infecciones microbianas leves de la piel pueden tratarse mediante la aplicación tópica de una base que contenga un antibiótico o quimioterápico. Sin embargo, hay que tener en cuenta los siguientes puntos:

- Por lo general, las infecciones graves de la piel no responden adecuadamente a la aplicación tópica de antimicrobianos, ya que éstos no penetran en profundidad en los tejidos infectados. En estos casos, casi siempre hay que recurrir a la aplicación sistémica (oral o parenteral) del fármaco.

- La aplicación tópica de antibióticos favorece la selección de cepas microbianas resistentes.

- La aplicación tópica de algunos antimicrobianos, sobre todo penicilina y sulfamidas, favorece la sensibilización a estas sustancias, con el consi-

guiente peligro de producir reacciones anafilácticas cuando se administran posteriormente por vía general.

Por estas razones, es conveniente restringir la aplicación tópica sobre la piel de sulfamidas y de antibióticos, especialmente la penicilina.

Existen productos dermatológicos que contienen diversos antibióticos, solos o combinados con otros principios activos.

Entre los antibióticos, los más utilizados son la gentamicina, la neomicina, la bacitracina, el cloranfenicol, las tetraciclinas y la mupirocina. De los quimioterápicos, se emplean la nitrofurazona y las sales de plata (sulfadiazina argéntica), que son útiles para evitar la infección secundaria en las quemaduras. La dapsona se utiliza en la dermatitis herpetiforme.

Antivíricos

La aplicación tópica de aciclovir puede mejorar la evolución del herpes cutáneo, tanto el simple como el herpès zóster, si se aplica precozmente y cinco veces al día durante seis días.

Antifúngicos

Muchas lesiones cutáneas son producidas por hongos. En la piel del cuerpo (dermatomicosis), suelen deberse a tricofitos y epidermofitos, y en

el cuero cabelludo (tinas) y en las uñas (onomicosis) a *Microsporum* y tricofitos. Antes de tratar una micosis, es conveniente realizar el diagnóstico etiológico mediante la identificación del hongo.

Existen preparados tópicos, solos o mezclados con otros principios activos, de bifonazol, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, nistatina y ciclopiroxolamina. Sin embargo, muchas micosis cutáneas, como las tinias, deben ser tratadas por vía sistémica, o al menos asociando un tratamiento sistémico al tópico. Por vía oral, el fluconazol y el ketoconazol pueden ser eficaces en algunas micosis cutáneas, y la griseofulvina es especialmente útil en cierto tipo de tinias.

Muchas micosis superficiales pueden curarse con agentes como el permanganato potásico en loción al 0.01 %, el ácido salicílico o benzoico, o algunos colorantes, como el violeta de genciana o la tintura de yodo.

Inmunomoduladores

En algunas dermatitis atópicas que no responden a otros tratamientos se pueden utilizar tópicamente algunos inmunomoduladores, como por ejemplo el tacrolimus.

Antiparasitarios

Las cremas con benzoato de bencilo o malatión son útiles en el tratamiento de la sarna.

Queratolíticos y oxidantes

Se emplean fundamentalmente en el tratamiento del acné. En esta entidad, es importante eliminar la queratina que obstruye los poros y retiene la secreción sebácea formándose los comedones, que posteriormente se infectan por *Propionibacterium acnés*, un difteroide anaerobio.

Ácido salicílico

Está incluido en algunos preparados para el tratamiento del acné. Suele producir una irritación excesiva de la piel, por lo que en la actualidad se tiende a no emplearlo.

Retinoides

Son derivados de la vitamina A, y se utilizan por vía tópica y general.

La tretinoína, o ácido retinoico, se emplea localmente en el acné leve o moderado. Tiene una acción fotosensibilizadora, por lo que se recomienda aplicar el producto por las noches y lavar con jabón las zonas tratadas al día siguiente. Aun así, al principio del tratamiento suele haber eritema y descamación de la piel (*peeling*).

La isotretinoína, o ácido c/s-retinoico, se administra por vía oral en casos de acné grave que no responde al tratamiento tópico. Debe administrarse durante 16 semanas, en cápsulas, con las comidas. Al principio del tratamiento no es infrecuente una exacerbación de las lesiones de acné, con mejoría posterior. Es habitual que produzca sequedad de la piel y las mucosas, epistaxis, y edema de párpados y labios, y puede producir irritación y descamación de la piel, sobre todo en las zonas expuestas al sol. También puede causar alteraciones hepáticas y de los lípidos, por lo que durante el tratamiento es necesario un control analítico. La isotretinoína produce con mucha frecuencia malformaciones fetales y abortos, por lo que está absolutamente contraindicada en las mujeres embarazadas. Antes de iniciar un tratamiento con isotretinoína, las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo para asegurarse de que no están embarazadas, y durante todo el tratamiento deben emplear un método anticonceptivo eficaz.

Peróxido de benzoílo

Es otro oxidante muy utilizado actualmente de forma tópica, que se aplica con las mismas precauciones que el ácido retinoico.

Antiverugas

Las verrugas vulgares, producidas por el virus del papiloma humano, pueden eliminarse por medios físicos (congelación con nitrógeno líquido o raspado), o mediante la aplicación repetida de un gel de ácido salicílico.

La podofilotoxina también es eficaz en las verrugas vulgares, pero normalmente sólo se emplea en el tratamiento del condiloma acuminado (verruga venérea). Cuando se tratan superficies extensas o sangrantes, puede producir irritación local y toxicidad sistémica, como neuritis y discrasias sanguíneas.

Antipruriginosos

La aplicación local de preparados de calamina, tanto en líquido como en polvo, suele aliviar el prurito. En casos rebeldes, se pueden emplear algunas fenotiacinas, como la flufenazina o el dimetindeno, tanto en aplicación tópica en forma de gel, como en comprimidos.

Cicatrizantes

Existen preparados con un pretendido efecto cicatrizante. En general, se puede afirmar que cuando una herida no cicatriza es por motivos locales, principalmente infección o isquemia, o generales, como desnutrición o diabetes. En estos casos, el mejor «cicatrizante» es la eliminación de estos factores. En este sentido, la aplicación tópica de dextranómero, en forma de pequeñas esferas con un gran poder absorbente, puede actuar secundariamente como cicatrizante al mejorar la situación local de la herida. La aplicación de apóstitos con geles hidroactivos, de los que actualmente existe una gran variedad, también puede favorecer la cicatrización de heridas crónicas, como las úlceras por decúbito o las úlceras varicosas. Estos apóstitos también pueden evitar la aparición de cicatrices queloides.

Antiseborreicos

El exceso de producción de las glándulas sebáceas de la piel es un hecho frecuente en algunas dermatitis, especialmente en la dermatitis seborreica. Algunos productos, como el sulfuro de selenio, actúan localmente como antiseborreicos, sobre todo en el cuero cabelludo.

Antitranspirantes

La sudación es un mecanismo fisiológico que en general no conviene eliminar. Los antitranspirantes sólo estarían indicados en casos de sudación patológica (hiperhidrosis).

Los antitranspirantes locales suelen incluir cloruro o sulfato de aluminio, cloruro de circonilo o cloruro de benzalconio. En ocasiones producen alteraciones locales de tipo alérgico o irritativo.

Los llamados desodorantes contienen básicamente un antitranspirante (cloruro de benzalconio o de metilbencetonio), un antibiótico para reducir la población bacteriana (habitualmente

neomicina) y una sustancia perfumada. También pueden producir reacciones alérgicas locales o generales.

Agentes anticalvicie

La aplicación tópica continua de una solución de minoxidilo puede retrasar la caída del cabello y, en algún caso (menos del 30 %), estimular el crecimiento, pero sólo mientras dura su aplicación. La finasterida, por vía general, puede ser útil en ciertos casos de calvicie androgénica, al impedir la transformación local de testosterona en dihidrotestosterona (véase el Cap. 43).

Protectores solares (fotoprotectores)

La radiación ultravioleta del sol, especialmente la fracción B (UVB), pero también la A (UVA), produce lesiones de envejecimiento cutáneo, lesiones precancerosas y cánceres de piel (carcinoma y melanoma), por lo que es conveniente protegerse siempre de las radiaciones solares, especialmente las personas con piel clara. Existen diversos agentes, incluidos en una base de crema o loción, que protegen eficazmente de las radiaciones ultravioleta, siempre que se apliquen correctamente.

Algunos productos, como el dióxido de titanio, el óxido de cinc micronizado y ciertos silicatos, tienen un efecto de pantalla física, mientras que otros, como el 4-metilbencilideno, son auténticos filtros químicos, que absorben las radiaciones en el espectro ultravioleta. En algunas ocasiones, pueden producir reacciones cutáneas alérgicas o fotoalérgicas (fotosensibilización).

La capacidad de protección de los fotoprotectores se determina por su factor de protección solar (FPS), que expresa el número de horas que una persona puede estar expuesta al sol con los mismos efectos que se producirían durante una hora de exposición sin protección. Por ejemplo, la exposición al sol durante 12 horas tras la aplicación adecuada de un fotoprotector con un FPS de 12 producirá, en teoría, los mismos efectos que se producirían en una hora sin ninguna protección.

Hay que tener en cuenta que la duración de la protección se limita, en la mayor parte de los casos, a 2-3 horas, o menos si se moja la piel, por lo

que la aplicación del fotoprotector debe repetirse frecuentemente.

Los fotoprotectores con un FPS superior a 15

se denominan ultra, y son los aconsejados en personas de tez clara o que hayan sufrido con anterioridad lesiones en la piel por la exposición al sol.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

La piel no debe ser agredida con la aplicación indiscriminada de fármacos. En algunos casos, los fármacos producen en la piel más daño que beneficio.

2.

Entre los fármacos que se aplican tópicamente a la piel, los más conflictivos suelen ser los antibióticos y los corticoides. Los primeros pueden producir sensibilización, y los segundos, alteraciones locales y sistémicas.

3.

Los corticoides deben aplicarse en la piel con una base de pomada o crema.

4.

En muchas lesiones cutáneas (especialmente en la psoriasis), es útil la cura oclusiva, cuya técnica debe aprenderse muy bien.

5.

La isotretinoína es un fármaco muy útil en el acné grave, pero produce con mucha frecuencia malformaciones fetales importantes si se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, antes de administrarla a una mujer en edad fértil es necesario haber descartado la existencia de un embarazo, y durante el tratamiento es imprescindible utilizar un método anticonceptivo eficaz.

6.

Las radiaciones ultravioleta del sol son siempre peligrosas, ya que constituyen el factor principal en el desarrollo de tumores malignos de la piel (carcinoma y melanoma). Se debe advertir a la población de los riesgos de la «heliofanía», tan frecuente en la actualidad. Cuando no se puede evitar la exposición directa al sol, es imprescindible la aplicación de los llamados fotoprotectores con un alto FPS (siempre superior a 12 y preferiblemente superior a 15), que son muy eficaces siempre que se apliquen correctamente y con la frecuencia necesaria.

CAPITULO 63

Bases y principios activos oftalmológicos

INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades oculares pueden tratarse mediante la aplicación tópica de fármacos sobre la conjuntiva, o mediante inyecciones subconjuntivales o intravítreas. En otros casos, se requiere un tratamiento general o mixto.

Los fármacos tópicos oftalmológicos contienen diversos principios activos incorporados en una base que sirve de vehículo.

BASES OFTALMOLÓGICAS

Existen dos bases oftalmológicas específicas: colirio y pomada oftálmica. Nunca se debe aplicar al ojo otro tipo de preparados, excepto lavados con solución salina.

Los colirios son soluciones estériles, con un grado de acidez determinado y sin sustancias irritantes. Los fármacos contenidos en ellos se absorben con rapidez por la conjuntiva y ejercen sobre el ojo una acción local, aunque en ocasiones pueden producir efectos generales. El colirio se administra en gotas en la cavidad conjuntival, separando el párpado inferior. El volumen real de esta cavidad es pequeño, por lo que es suficiente con instilar 1 -2 gotas. No conviene aplicar más de esta cantidad al mismo tiempo, ya que el exceso será rápidamente drenado a través del conducto lagrimal hacia la cavidad nasal, donde se absorben los principios activos que contiene el colirio, pudiendo

producir efectos sistémicos. La aplicación debe repetirse cada cuatro horas, ya que el mecanismo de lavado de la lágrima tiende a eliminar el fármaco en poco tiempo.

La pomada oftálmica es también estéril y posee las condiciones de acidez apropiadas. El efecto es más prolongado que el del colirio. Cubre la córnea con una capa grasa y disminuye momentáneamente la agudeza visual, por lo que se utiliza para el tratamiento durante la noche y cuando se mantiene una cura oclusiva sobre el ojo. Se administra también separando el párpado inferior y depositando 1 cm de pomada en el surco conjuntival inferior.

Los colirios y pomadas oftálmicas, una vez abiertos, tienden a contaminarse con gérmenes, por lo que nunca se debe emplear un colirio o pomada oftálmica que lleve varios días abierto.

PRINCIPIOS ACTIVOS OFTALMOLÓGICOS

Midriáticos y ciclopléjicos

Los midriáticos dilatan la pupila, y los ciclopléjicos paralizan el músculo ciliar.

El iris tiene dos músculos, el circular y el radial. El circular está inervado por el parasimpático: su estimulación produce miosis (cierre de la pupila) y su bloqueo, midriasis (apertura de la pupila). El radial está inervado por el simpático: su estimulación causa midriasis, y su bloqueo, miosis.

El músculo ciliar permite enfocar los objetos cercanos, aumentando la curvatura del cristalino. Está inervado exclusivamente por el parasimpático, cuyo bloqueo produce pérdida momentánea de la acomodación y, por tanto, disminución de la agudeza visual.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos (parasimpaticolíticos) producen en el ojo midriasis y cicloplejía. Se utilizan en el diagnóstico de los errores de refracción, en la observación del fondo de ojo, en la cirugía intraocular y en el tratamiento inespecífico de la uveitis anterior y del glaucoma secundario a inflamación ocular. Se utilizan derivados de la atropina, como la homatropina y la tropicamida, ya que la atropina tarda en comenzar a actuar y su efecto dura muchas horas.

Adrenérgicos

Los adrenérgicos producen también midriasis (pero no cicloplejía) y vasoconstricción conjuntival. Los más utilizados son la fenilefrina, la nafazolina, la tetrazolina y la oximetazolina. Se emplean cuando sólo se quiere dilatar la pupila y como anticongestivos conjuntivales.

Efectos secundarios

Los anticolinérgicos tienen el peligro de precipitar un episodio agudo de glaucoma, sobre todo en personas con glaucoma latente, ya que la dilatación de la pupila tiende a cerrar el ángulo iridocorneal, por donde drena el humor acuoso (véase más adelante).

Rara vez en los adultos, y con alguna frecuencia en los niños, los midriáticos y los ciclopéjicos pueden absorberse por la conjuntiva, o por la mucosa nasal después de drenar por el conducto lagrimal, en cantidad suficiente como para producir efectos sistémicos. En el caso de los anticolinérgicos, pueden aparecer sequedad de boca, taquicardia, fiebre, confusión y delirio. Los adrenérgicos pueden causar hipertensión, arritmias y agitación y, en casos extremos, parada cardíaca.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se emplean en oftalmología, tanto por vía tópica como por vía general, por su

efecto antiinflamatorio y antialérgico. Están indicados en las conjuntivitis alérgicas, la uveitis, la escleritis, la epiescleritis y la coroiditis. También se utilizan en las iridociclitis y endoftalmitis postoperatorias, pero en este caso acompañados de antimicrobianos, ya que de lo contrario podrían contribuir a diseminar la infección. Los más utilizados son la dexametasona y la betametasona.

El empleo continuo de colirios o pomadas oftálmicas con glucocorticoides puede producir un aumento de la presión intraocular, lo que puede agravar un glaucoma. Al parecer, esto sólo ocurre en personas genéticamente predispuestas. Hoy en día, la única forma de identificarlas es determinando repetidamente la presión intraocular durante el tratamiento, que en cualquier caso será lo más corto posible. También pueden acelerar el desarrollo de una catarata.

En ocasiones, se emplean antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo indometacina en colirio, especialmente para evitar el edema retiniano después de una operación de catarata.

Antihistámicos

Se utilizan en las conjuntivitis alérgicas. Los más empleados son el ácido cromoglicico y la levocabastina, en colirios.

Antimicrobianos

Las infecciones oculares graves precisan un tratamiento antiinfeccioso precoz e intenso, ya que la evolución natural de estos procesos puede conducir a la opacidad de los diversos medios transparentes del ojo (córnea, cámara anterior, cristalino y vitreo), lo que puede producir disminución de la agudeza visual o ceguera.

El tratamiento de las conjuntivitis importantes, las queratitis y las endoftalmitis debe consistir en la administración de antibióticos locales (en colirios, pomada o inyecciones subconjuntivales) y, en casos graves, por vía general, asociando corticoides para reducir las secuelas inflamatorias sobre los medios transparentes.

Los gérmenes que con más frecuencia producen infecciones oculares son *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus* y *Haemophilus*. Los antibióticos más empleados por vía tópica son la gentamicina, el cloranfenicol, la bacitracina, la neomi-

ciña, la polimixina y las tetraciclinas. También se utiliza el norfloxacin. Por vía general, cuando es necesario, se pueden emplear las cefalosporinas de tercera generación; la ceftazidima alcanza buenas concentraciones intraoculares. El ácido fusídico por vía oral es útil en las infecciones oculares por estafilococos resistentes a la penicilina. En las panoftalmitis (casi siempre posquirúrgicas), suelen administrarse además antibióticos intraoculares.

Antivíricos

En las queratitis herpéticas, causadas por el virus del herpes simple, parece ser eficaz la administración local precoz de aciclovir en colirio o pomada. No suele ser útil en la queratitis por herpes zóster. La trifluridina en colirio es eficaz en las conjuntivitis por adenovirus.

En las queratitis víricas los glucocorticoides están contraindicados, ya que pueden diseminar la infección.

Anestésicos

Los anestésicos, normalmente la benzocaína o la tetracaína, se emplean en colirio cuando el oftalmólogo debe manipular el ojo. No deben utilizarse para tratar el dolor espontáneo en el ojo. También puede inyectarse lincaína o bupivacaína por vía retrobulbar para la cirugía ocular con anestesia local.

Fármacos antiglaucoma

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible. Consiste en una neuropatía óptica, de causa desconocida, que produce una pérdida progresiva de visión, primero periférica y después central. El glaucoma puede ser de tres tipos: congénito, de ángulo abierto y de ángulo cerrado. Todos ellos pueden ser primarios o secundarios a una serie de trastornos inflamatorios o infecciosos del ojo. Los factores de riesgo son la edad avanzada, los antecedentes familiares de glaucoma y el aumento de la presión intraocular, que se debe a un drenaje defectuoso del humor acuoso. El humor acuoso se secreta en el cuerpo ciliar, penetra en la cámara anterior a través de la pupila y se reabsorbe a través del ángulo iridocorneal (Fig. 63-1).

Aunque el aumento de la presión intraocular no es la causa primaria del glaucoma, sino, como

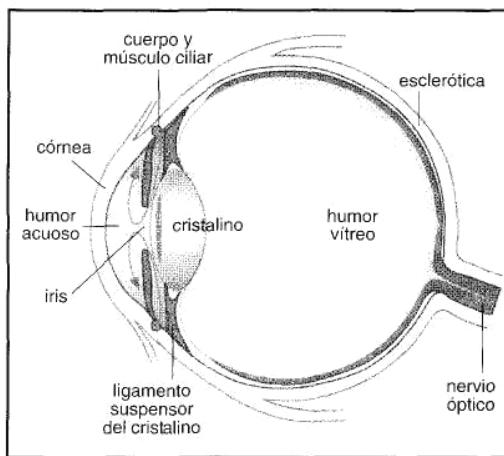


Fig. 63-1. Corte transversal del ojo, que muestra la circulación del humor acuoso.

se ha indicado, uno de los factores desencadenantes, el tratamiento farmacológico del glaucoma se basa en medidas que disminuyen la presión intraocular, ya que de momento no existe ningún tratamiento directo para la neuropatía que lo produce. El glaucoma de ángulo abierto, que es el más frecuente, se trata exclusivamente con fármacos. En el glaucoma de ángulo cerrado, además de los fármacos, puede ser necesaria una intervención quirúrgica (iridectomía) para facilitar el drenaje del humor acuoso.

Existen dos grupos de fármacos antiglaucoma: los que aumentan el drenaje del humor acuoso y los que frenan su formación. Ambos contribuyen a disminuir la presión intraocular y con frecuencia se emplean juntos.

Fármacos que aumentan el drenaje del humor acuoso

Agonistas colinérgicos

Estos fármacos estimulan la contracción del músculo longitudinal del cuerpo ciliar y del músculo circular del iris (lo que produce miosis), y ambos hechos facilitan el drenaje del humor acuoso por el ángulo iridocorneal. Se utiliza el colirio de pilocarpina racémica (al 1 o al 4 %) o de aceclidina.

Agentes osmóticos

El manitol y el glicerol, por vía intravenosa, producen un aumento brusco de la osmolaridad plasmática y atraen agua del interior del ojo, disminuyendo su presión. Normalmente se utilizan en casos graves de glaucoma de ángulo cerrado que no responden a otras medidas.

Análogos de las prostaglandinas

El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F_{2α}. En concentraciones bajas y por vía tópica aumenta el drenaje del humor acuoso por varios mecanismos y, por tanto, reduce la presión intraocular. Como efectos secundarios, puede producir hiperemia conjuntival, coloración oscura del iris y crecimiento de las pestañas.

Fármacos que disminuyen la formación de humor acuoso

Agonistas adrenérgicos

Los agentes adrenérgicos por vía tópica disminuyen la formación de humor acuoso y, por tanto, la presión intraocular, por un mecanismo que no se conoce bien. Se puede utilizar la adrenalina, pero hoy en día se utilizan más la dipivefrina y la apraclonidina, en colirio. Suelen emplearse junto con mióticos.

Betabloqueantes

El bloqueo de los receptores β disminuye la producción de humor acuoso por un mecanismo desconocido. Los fármacos más utilizados son el timolol, el betaxolol y el levobunolol, en colirio. Si se administra una cantidad excesiva de colirio, se pueden producir efectos generales (hipotensión, bradicardia o broncoespasmo), al absorberse en la conjuntiva y en la cavidad nasal después de drenar por el conducto lagrimal.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El humor acuoso contiene bicarbonato sódico, que se sintetiza en el cuerpo ciliar por medio de la enzima anhidrasa carbónica. Si se inhibe esta enzima, disminuyen la producción de bicarbonato y el contenido de sodio y de agua del humor acuoso, y como consecuencia la presión intraocular se reduce. La acetazolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica (véase el Cap. 46). Se utiliza por vía oral, y está indicada sobre todo en el glaucoma agudo de ángulo cerrado, asociada a la pilocarpina por vía tópica. Se puede utilizar la dorzolamida o la brinzolamida por vía tópica, en colirio, lo que evita los efectos secundarios generales de la acetazolamida.

Colorantes

La fluoresceína se aplica sobre la córnea para diagnosticar (con lámpara de hendidura) erosiones del epitelio o úlceras corneales, que se tiñen intensamente de verde.

Habitualmente se utiliza una tira impregnada en el colorante, que se introduce en el saco conjuntival inferior. Los colirios de fluoresceína no deben utilizarse, ya que tienden a contaminarse por *Pseudomonas*.

Lágrimas artificiales

En algunas enfermedades, como el síndrome de Sjögren, disminuye notablemente la producción de lágrima y, por tanto, la hidratación de la conjuntiva, con el consiguiente peligro de conjuntivitis o úlceras corneales. En estos casos, se instila en el ojo una solución isotónica de azúcares orgánicos de elevado peso molecular, como la hidroximetilcelulosa o el alcohol polivinílico, que mantienen húmeda la conjuntiva durante varias horas.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Nunca se deben aplicar en Los ojos preparados que no sean específicos de oftalmología.

2.

La cavidad real del espacio conjuntival es muy pequeña. Cuando se aplica un colirio, basta con instilar 1 ó 2 gotas en cada ojo. Si se aplican más, el preparado se verterá al exterior o, lo que es peor, pasará a través del conducto lagrimal a la cavidad nasal, donde se reabsorbe y pasa a la circulación, y los principios activos que contenga el colirio pueden producir efectos sistémicos peligrosos. Esto es especialmente importante en el caso de los adrenérgicos y de los betabloqueantes; los

primeros pueden producir taquicardia, hipertensión y, en algún caso, parada cardíaca; los segundos pueden producir hipotensión, bradicardia y broncoespasmo.

3.

No siempre hay que aplicar el mismo preparado en ambos ojos. Un fármaco tópico puede ser adecuado para un ojo y perjudicial para el otro. Por ejemplo, después de una operación de iridectomía por un glaucoma primario de ángulo cerrado, en el ojo operado se aplica habitualmente un midriático, pero éste puede ser catastrófico para el otro ojo si todavía no está operado, ya que el ángulo iridomeal, por el que drena

el humor acuoso, tiende a cerrarse cuando se produce midriasis, y se puede precipitar un ataque agudo de glaucoma. Por tanto, hay que asegurarse de cuál es el ojo en el que hay que aplicar el colirio o la pomada oftálmica.

4.

Tanto las pomadas oftálmicas como, sobre todo, los colirios tienden a contaminarse con gérmenes una vez que se han abierto. Por consiguiente, conviene apuntar en el envase la fecha de apertura y desecharlo al cabo de pocos días. Nunca se utilizarán colirios o pomadas oftálmicas que lleven abiertos más de una semana.

Bases y principios activos otorrinológicos

BASES Y PRINCIPIOS ACTIVOS ÓTICOS

Las enfermedades del oído precisan, con frecuencia, tratamientos por vía sistémica, pero a veces pueden tratarse mediante la aplicación de fármacos por vía tópica.

Los preparados tópicos más empleados son las gotas óticas, que sobre una base oleosa pueden contener diversos principios activos.

Las gotas óticas se introducen por el conducto auditivo externo. Deben estar a la temperatura corporal, ya que el tímpano es muy sensible a los cambios de temperatura, y las gotas frías producen dolor. Para calentarlas, no es suficiente la práctica habitual de mantenerlas un rato en la mano, sino que deben sumergirse en agua a 37 °C. No se deben instilar más de 3-4 gotas en cada oído.

Principios activos óticos

Antiinfecciosos

La otitis externa y la otitis media constituyen las patologías más frecuentes del oído.

La otitis externa puede tratarse de forma tópica a través del conducto auditivo externo. Los agentes patógenos más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y los hongos, como *Candida* y *Aspergillus*, y pueden utilizarse antibióticos (cloranfenicol) o antifúngicos (fungizona), según la causa. También es útil instilar una solución de ácido acético al 5 %, que además calma el dolor.

En los niños, la otitis media se produce normalmente por infecciones faríngeas ascendentes por la trompa de Eustaquio, siendo los gérmenes más frecuentes *Streptococcus* y *Haemophilus*. Después de varios episodios puede producirse una perforación del tímpano, y a partir de entonces la otitis puede adquirirse por vía externa, a través del conducto auditivo. En este caso, la otitis media puede tratarse también por vía tópica externa, pero mientras el tímpano esté intacto, es inútil tratar las otitis medias con gotas de antibiótico en el conducto auditivo externo.

Algunos productos añaden un corticoide al antibiótico para reducir la inflamación y el prurito.

En las otitis medias de los niños, con el tímpano todavía indemne, puede ser útil instilar gotas de antibiótico por la nariz, para que actúen en la entrada de la trompa de Eustaquio. Por lo general, llevan también un agente vasoconstrictor para reducir el edema y favorecer la apertura de la trompa y el drenaje del oído medio.

Analgésicos

Uno de los síntomas cardinales de las otitis es el dolor. Existen preparados tópicos con analgésicos locales, generalmente a base de benzocaína, pero son poco eficaces, ya que la absorción a través del conducto auditivo y del tímpano es muy escasa. Normalmente es preferible recurrir a los analgésicos por vía general.

Agentes anticerumen

Los tapones de los oídos, producidos por acumulación de cerumen, pueden producir hipoacusia y vértigo. Su extracción queda encomendada a personas expertas, habitualmente mediante lavados del conducto auditivo.

Antes de realizar el lavado, y para que el tapón de cerumen se ablande, se instila un preparado de laurilsulfato sódico, o simplemente de bicarbonato sódico, y se espera 12 horas.

Los lavados para extraer un tapón pueden ser peligrosos cuando se sabe que el tímpano está perforado, ya que en este caso el lavado puede provocar una otitis media. En estos casos, la extracción debe realizarla un especialista.

BASES Y PRINCIPIOS ACTIVOS

RINOLÓGICOS

La patología más frecuente de la nariz es la inflamación aguda de su mucosa. La rinitis aguda se caracteriza por estornudos, rinorrea, picor y obstrucción nasal (congestión). Puede ser alérgica o no alérgica. La forma alérgica más frecuente es la primaveral, por pólenes, pero puede ser continua, causada por otros tipos de alérgenos. La rinitis aguda no alérgica más frecuente es la producida por virus (catarro común).

La ocena es una forma crónica de rinitis atrófica, de etiología desconocida, muy resistente al tratamiento.

A veces, las enfermedades nasales precisan también un tratamiento por vía general, pero con frecuencia se recurre a los preparados de aplicación tópica, que consisten en gotas, nebulizadores, atomizadores y pomadas específicas, que se depositan en las fosas nasales y contienen diversos principios activos.

Principios activos rinológicos

Descongestionantes nasales

Son fármacos con actividad alfaadrenérgica, que mejoran la obstrucción nasal y la rinorrea al producir vasoconstricción de la mucosa nasal. Se emplean en todos los tipos de rinitis aguda, en forma

de gotas o nebulizaciones, y los compuestos más utilizados son la adrenalina, la efedrina y la nafazolina, de efecto rápido pero pasajero. La oximetazolina y la xilometazolina tienen un efecto algo más prolongado. Todos ellos suelen presentar un fenómeno de rebote, que consiste en un aumento de la congestión y la obstrucción nasal cuando se suspende su administración. Si el enfermo lo interpreta como una recaída de su rinitis, probablemente aumentará la dosis del descongestionante, lo que ocasiona un círculo vicioso. Existen preparados por vía oral, que tardan más en actuar, pero cuyos efectos son más duraderos y producen menos rebote. Sin embargo, pueden tener efectos sistémicos, como hipertensión, irritabilidad e insomnio, que también pueden producirlos los preparados de aplicación tópica.

No deben emplearse más de cinco días seguidos, y no se deben administrar más de 2-3 gotas por aplicación en cada fosa nasal. Los atomizadores son más cómodos de aplicar, pero con frecuencia liberan una dosis excesiva en cada administración.

Antihistamínicos

Pueden ser útiles localmente en las rinitis alérgicas para aliviar la rinorrea y los estornudos, pero habitualmente no mejoran la obstrucción. Son más profilácticos que curativos. Los más utilizados son la clorfeniramina, la levocabastina y la rupatadina.

Cromonas

Tanto el cromoglicato disódico como el nedocromil pueden aplicarse localmente en la mucosa nasal mediante un nebulizador. Actúan también como profilácticos en las rinitis alérgicas, especialmente las polínicas.

Corticoides

Son también útiles, en aplicación tópica, en las rinitis alérgicas que no responden a los fármacos anteriores. Los más utilizados son la beclometasona, la budesonida y la fluticasona, y sus efectos sistémicos resultan mínimos. Pueden producir sequedad de la mucosa nasal.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA**1.**

Las gotas óticas deben administrarse a la temperatura corporal, ya que el tímpano es muy sensible al frío. El frasco debe calentarse en un baño a 37 °C, ya que la práctica habitual de hacerlo en la mano es insuficiente.

2.

Nunca se deben introducir objetos punzantes en los oídos para intentar extraer un tapón de cerumen o un objeto extraño, ya que el tímpano puede perforarse con facilidad.

3.

El dolor de oídos, sobre todo en los niños, suele responder

mejor a un analgésico por vía general que por vía tópica.

4.

Si el tímpano no está perforado, es inútil pretender tratar una otitis media con gotas para los oídos.

5.

Cuando existe perforación del tímpano, el lavado de oídos puede causar una otitis media. El problema es que cuando hay un tapón de cerumen, que es la razón más frecuente para realizar un lavado, el tímpano suele ser invisible y, por lo tanto, es imposible saber si hay o no perforación del mismo. Si se sabe con anterioridad que el

tímpano está perforado, o el paciente presentó otorrea externa previa (un signo sospechoso de perforación timpánica), el lavado está contraindicado en principio, o debe ser realizado por un especialista.

6.

Las gotas descongestionantes nasales deben administrarse según la pauta prescrita, y nunca durante más de cinco días, para evitar el fenómeno de rebote. Los atomizadores suelen proporcionar más cantidad del fármaco de la necesaria.

SECCIÓN XV

Apéndice

- 65 Vitaminas**
- 66 Tratamiento farmacológico de las intoxicaciones**
- 67 Empleo de fármacos en situaciones especiales:
pediatría, geriatría y embarazo**
- 68 Interacciones farmacológicas**

Vitaminas

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son imprescindibles para muchos procesos metabólicos, pero el organismo no puede sintetizarlas, por lo que han de adquirirse del exterior. Esto se consigue normalmente a través de la dieta, ya que los alimentos contienen las propias vitaminas o sus precursores metabólicos intermediarios (provitaminas). Una vez absorbidas, la mayor parte de las vitaminas constituye depósitos corporales, de los que se extraen para su utilización.

Las necesidades diarias de vitaminas son, en general, muy pequeñas. La cantidad que, de cada vitamina, debe contener la dieta diaria para evitar un déficit vitamínico se denomina necesidad mínima diaria (NMD). Sin embargo, una parte más o menos importante de las vitaminas de los alimentos no se absorbe en el tubo digestivo. Por otro lado, las necesidades individuales pueden variar según la edad, el sexo y otros factores. Por lo tanto, la cantidad que, de cada vitamina, deben contener los alimentos para evitar su déficit es algo mayor, y se conoce como necesidad diaria recomendada (NDR), que es el parámetro habitualmente utilizado. Las NDR de las distintas vitaminas se indican en el Cuadro 65-1.

La falta de vitaminas produce diversos trastornos y, en algunos casos, enfermedades bien defi-

nidas. Sin embargo, cuando la dieta es adecuada, las carencias vitamínicas son infrecuentes.

En nuestro medio, la avitaminosis aparece casi exclusivamente cuando la alimentación es precaria, en cantidad o variedad, o cuando existe algún defecto de absorción intestinal, aunque también puede contribuir a ella la existencia de determinadas situaciones en las que las necesidades vitamínicas son mayores, como infecciones, quemaduras, período postoperatorio o embarazo.

Las vitaminas se dividen clásicamente en dos grupos: hidrosolubles y liposolubles.

Las vitaminas hidrosolubles se eliminan por el riñón. Si se administran en exceso, la cantidad sobrante se elimina y, por tanto, es difícil que se alcancen niveles potencialmente tóxicos. Las vitaminas liposolubles, por el contrario, no se eliminan por el riñón, y se acumulan en la grasa corporal y plasmática, por lo que pueden alcanzar niveles tóxicos si se administran en exceso, con consecuencias potencialmente peligrosas.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las vitaminas hidrosolubles son las del grupo B y la C. Todas son termolábiles, es decir, se destruyen por el calor. La cocción destruye al menos un 60 % de las vitaminas hidrosolubles de los ali-

mentos, y más si se realiza en una olla a presión, que alcanza temperaturas superiores a los 100 °C.

Vitaminas del grupo B

La antigua vitamina B comprende, al menos, 13 vitaminas distintas, que se indican en el Cuadro 65-1.

Vitamina B₁ (tiamina, aneurina o factor antineurítico)

Se encuentra sobre todo en la cáscara de algunos cereales, y también en las frutas y otros vegetales.

Su déficit aislado produce el *beri-beri*, una enfermedad que se caracteriza por polineuritis, alteraciones intestinales e insuficiencia cardíaca.

El déficit de vitamina B₁ es frecuente en los síndromes de malabsorción intestinal y en las personas alcohólicas, en las que, además de producir un *beri-beri* más o menos completo, favorece el desarrollo de encefalopatía de Wernicke y psicosis de Korsakoff.

Para evitar o tratar el déficit de vitamina B₁, sobre todo en los alcohólicos, se administra ésta por

vía oral o intramuscular. También se puede administrar por vía intravenosa, pero en este caso puede producir reacciones anafilácticas.

La vitamina B₁ no es antineurítica en todos los casos, ya que sólo es eficaz en la neuritis por déficit de vitamina B₁.

Vitamina B₂ (riboflavina)

Su déficit produce alteraciones de la piel y de las mucosas, así como anemia. Es muy abundante en casi todos los alimentos (carne, leche, huevos y vegetales verdes), por lo que su déficit aislado es infrecuente. Cuando se administra como fármaco, la orina adquiere una fuerte coloración amarilla.

Vitamina B₃ (ácido nicotínico)

Su déficit provoca la pelagra, una enfermedad que se caracteriza por dermatitis, diarrea y alteraciones mentales.

La vitamina B₃, o ácido nicotínico, también conocida como factor PP (preventivo de la pelagra), se encuentra en la carne, las vísceras, el pescado y los cereales. Produce también vasodilatación pe-

Cuadro 65-1

NECESIDADES DIARIAS RECOMENDADAS (NDR) DE LAS VITAMINAS

GRUPO B	NDR
Tiamina (B ₁)	1-2 mg
Riboflavina (B ₂)	1-3 mg
Ác. nicotínico (B ₃)	10-20 mg
Ác. pantoténico (B ₅)	ND
Piridoxina (B ₆)	3-5 mg
Ác. fólico (B ₉)	400 µg
Cianocobalamina (B ₁₂)	1-3 µg
Ác. paraaminobenzoico	ND
Colina	ND
Inositol	ND
Biotina	ND
Ác. lipoico	ND
Ác. folínico	ND
C	40-60 mg
A	800-1200 unidades
D	200-400 unidades
K	ND
E	3-10 mg

ND: no determinadas.

Nota: las NDR indicadas se refieren al promedio. Puede haber diferencias individuales según la edad, el sexo o la presencia de embarazo.

ríférica y reduce los lípidos plasmáticos, por lo que a veces se emplea en las enfermedades vasculares y en algunas hiperlipoproteinemias.

Cuando se emplea para evitar o tratar la pelagra, debido a sus efectos vasodilatadores puede producir cefalea, sensación de calor facial, mareo e hipotensión. Aunque estas molestias suelen ceder al cabo de unos días de tratamiento, en la actualidad se tiende a utilizar más un derivado del ácido nicotínico, la nicotinamida, que mantiene el efecto antipelagra y no produce vasodilatación.

Vitamina B₆ (piridoxina)

Interviene en el metabolismo de las proteínas, las grasas y los hidratos de carbono. Su déficit se manifiesta por la aparición de dermatitis seborreica, glositis, vómitos, neuritis y, a veces, convulsiones.

Sin embargo, la piridoxina es tan abundante en los alimentos, especialmente en la carne, las vísceras, los cereales y los vegetales, que su déficit aislado es muy infrecuente. En nuestro medio se observa casi exclusivamente en los pacientes alcohólicos desnutridos y en los tratamientos prolongados con isoniazida, ya que tanto ésta como el alcohol etílico neutralizan la actividad de la piridoxina. Por esta razón, cuando se trata la tuberculosis con isoniazida, es habitual añadir vitamina B₆ al tratamiento, para evitar su déficit.

Existen varias enfermedades congénitas, poco frecuentes, producidas por alteraciones del metabolismo de la vitamina B₆, que se manifiestan por convulsiones o anemia, y que exigen la administración precoz de cantidades altas de esta vitamina durante toda la vida.

Vitaminas B₉ (ácido fólico) y B₁₂ (cianocobalamina)

La vitamina B₉ (ácido fólico) parece evitar la aparición de algunos defectos congénitos en el desarrollo del sistema nervioso, por lo que se administra durante el embarazo. También reduce el nivel plasmático de homocisteína, lo que parece retrasar la evolución de la arteriosclerosis.

Tanto la vitamina B₉ como la B₁₂ intervienen en la síntesis de los hematíes y se consideran, por tanto, factores antianémicos (véase el Cap. 30).

Vitamina C (ácido ascórbico)

Su déficit causa el escorbuto, que se manifiesta por la aparición de estomatitis y gingivitis, caída de los dientes, hemorragias cutáneas y digestivas, edema, artralgias (por hemorragias intraarticulares) y tendencia a las infecciones.

La vitamina C es muy abundante en las frutas (sobre todo, en los cítricos) y las verduras, por lo que su déficit es infrecuente. Éste suele observarse únicamente en los pacientes alcohólicos y en las personas con desnutrición crónica.

La administración de la vitamina por vía oral, en su forma natural o en preparados farmacológicos (50-100 mg/día), hace desaparecer en poco tiempo las manifestaciones del escorbuto.

Hace unos años se propuso la administración de grandes cantidades de vitamina C, del orden de 1-2 g/día (lo que se ha denominado megadosis), como prevención del catarro común, e incluso se ha sugerido que podría mejorar la evolución de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, numerosos estudios bien controlados no han podido confirmar estos supuestos beneficios de la vitamina C. Además, las megadosis de vitamina C pueden interferir en la acción de los anticoagulantes orales y disminuir la absorción intestinal de hierro. Por otra parte, la administración de grandes cantidades de vitamina C provoca su eliminación masiva por la orina, lo que puede alterar la eliminación renal de otros fármacos e interferir en la determinación analítica de glucosa en orina. Por todo ello, hoy en día no se recomiendan las megadosis de vitamina C.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vitamina A

La vitamina A interviene en el metabolismo de la retina, los epitelios, el tiroides, el riñón, los huesos y los dientes.

Su déficit provoca hemeralopía (ceguera nocturna), xeroftalmia y queratomalacia (sequedad y reblandecimiento de la córnea), lesiones de las mucosas y de la piel, y alteraciones del crecimiento de los huesos y los dientes.

La vitamina, en forma de provitamina, se encuentra en la leche, la yema de huevo, los pescados

dos azules y el hígado. Otros alimentos vegetales, fundamentalmente la zanahoria, contienen betacaroteno, que es un precursor de la provitamina A, en la que se transforma metabólicamente.

La administración farmacológica de vitamina A está únicamente indicada en el tratamiento de las lesiones oculares señaladas, y se puede administrar como profilaxis en casos de malabsorción intestinal y en el embarazo.

Se suele administrar por vía oral, en una dosis de 200 000 U de una sola vez, o 50 000 U/día durante varios días.

Efectos secundarios

El exceso de vitamina A (más de 100 000 U/día durante un tiempo prolongado) puede producir, sobre todo en los niños, un cuadro de intoxicación consistente en agitación, anorexia, vómitos, alteraciones del desarrollo de los huesos (hiperostosis) y alopecia. En los lactantes, puede causar hipertensión intracraneal, que se manifiesta por un abombamiento de la fontanela. Las mujeres embarazadas no deben recibir más de 10 000 U/día de vitamina A, ya que cantidades superiores pueden provocar malformaciones fetales craneoneurales.

Vitamina D

Aunque se clasifica tradicionalmente entre las vitaminas, la vitamina D es en realidad una prohormona. La vitamina en sí misma es inactiva, pero se transforma metabólicamente en una auténtica hormona.

Existen dos vitaminas D: la D₂, o ergocalciferol, y la D₃, o colecalciferol. En la especie humana, se sintetiza exclusivamente la D, a partir de un precursor de estructura esteroidea, el 7-dehidrocolesterol, que se encuentra en la leche, la mantequilla, los huevos, los pescados azules y diversos vegetales. El 7-dehidrocolesterol, una vez absorbido, se deposita en la piel, donde mediante una reacción fotoquímica, en la que intervienen los rayos ultravioleta solares, se transforma en vitamina D₃ o colecalciferol. Posteriormente, el colecalciferol se transporta al hígado, donde se transforma en 25-hidroxicolecalciferol o calcifediol, que a su vez se metaboliza por el riñón transformándose en 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D₃ (Fig. 65-1).

En los países con poca exposición al sol se añade vitamina D₂ a diversos alimentos, sobre todo la leche y los cereales, para asegurar una síntesis

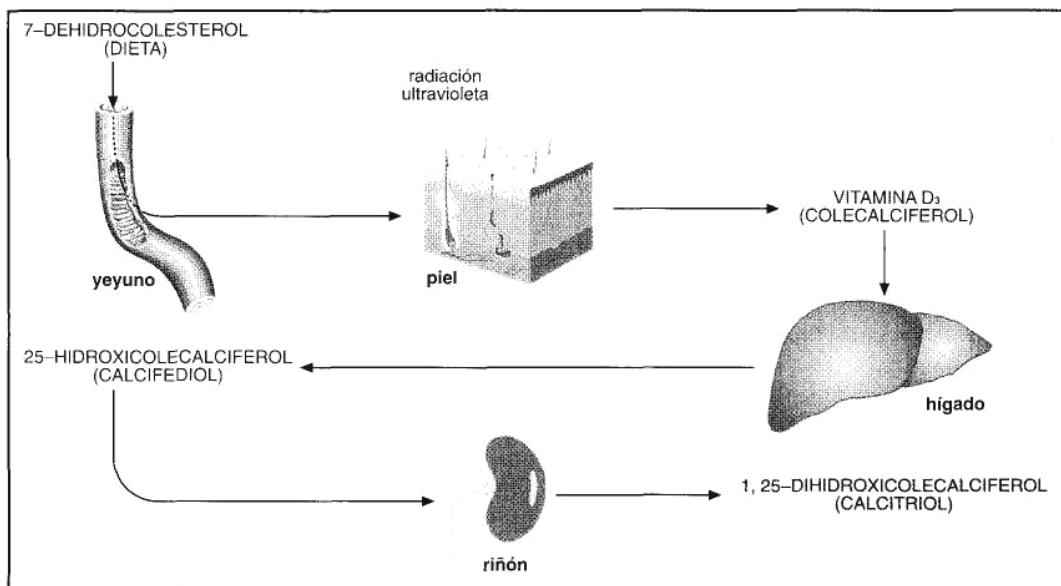


Fig. 65-1. Síntesis de calcitriol (forma activa de la vitamina D) a partir del 7-dehidrocolesterol de la dieta.

adecuada de calcitriol. En los países con muchas horas de sol no es necesario aportar directamente la vitamina si la alimentación es adecuada.

El calcitriol estimula la absorción intestinal de calcio, colabora con la hormona paratiroides en la incorporación del calcio a los huesos, y probablemente regula la reabsorción de calcio y fósforo en los túbulos renales.

La hormona paratiroides y el calcitriol están relacionados entre sí. Cuando la hormona paratiroides aumenta en el plasma, generalmente en respuesta a la hipocalcemia, por mecanismos todavía desconocidos, aumenta también el calcitriol, por lo que se incrementa la reabsorción intestinal de calcio y la hipocalcemia tiende a corregirse.

El déficit alimentario de vitamina D en los niños produce raquitismo, que se caracteriza por defectos de la mineralización y el crecimiento de los huesos e hipocalcemia. En los adultos, el déficit de vitamina D causa osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario.

Las causas actuales de déficit de vitamina D suelen ser los síndromes de malabsorción y la insuficiencia renal crónica, en este caso, por falta de transformación de la vitamina D en calcitriol. Es menos frecuente la falta de aporte alimentario de la provitamina, o la falta de transformación de ésta en vitamina D por una escasa exposición al sol.

Otras causas más infrecuentes son algunas alteraciones del metabolismo endógeno de la vitamina, la falta de respuesta de los tejidos al calcitriol (lo que se conoce como raquitismo resistente a la vitamina D), y la administración prolongada de fármacos que neutralizan el efecto del calcitriol, como los glucocorticoides en dosis altas, el fenobarbital y la hidantoína.

Las indicaciones más frecuentes de la vitamina D son la prevención y el tratamiento del raquitismo establecido, tanto el clásico o nutricional como el resistente a la vitamina D. La prevención se realiza en países con poca exposición solar. También se utiliza en la osteomalacia, en la hipofosfatemia asociada al síndrome de Fanconi, en el hipoparatiroidismo y en otras hipocalcemias.

Habitualmente, la vitamina D₂ se administra por vía oral. La dosis oscila entre 400 U/día, en la profilaxis del raquitismo nutricional, y 10⁶ U/día,

en el raquitismo resistente a la vitamina D. En el tratamiento del raquitismo nutricional establecido se emplean dosis de 1000-4000 U/día.

El calcitriol, por ser la forma activa de la vitamina D, es más eficaz que ésta. Se utiliza en el tratamiento del raquitismo resistente a la vitamina D, en una dosis inicial de 0.25 mg/día. También es el fármaco de elección en la insuficiencia renal, ya que en esta circunstancia la vitamina D no se activa. Existe un derivado del calcitriol, el 1-hidroxcolecalciferol o alfalcacildol, que no ofrece ventajas sobre el calcitriol. También está comercializado el calcifediol, que tampoco representa ninguna ventaja por ser una forma poco activa de la vitamina D.

Efectos secundarios

La administración de dosis altas de vitamina D (más de 100 000 U/día durante meses) o de calcitriol puede producir una auténtica intoxicación, con manifestaciones derivadas fundamentalmente de la hipercalcemia que provoca.

Una hipercalcemia aguda de 13-14 mg/100 mL (normal de 8.5 a 10.5 mg/100 mL) produce astenia, anorexia, estreñimiento, vómitos y poliuria. Niveles todavía más altos pueden causar la muerte por parada cardíaca.

La hipercalcemia crónica produce insuficiencia renal (por nefrocalcinosis), hipertensión, desmineralización de los huesos, calcificación de tejidos blandos y, en los niños, retraso mental.

Cuando se administran dosis altas de vitamina D (p. ej., en el raquitismo resistente a la vitamina D), es preciso vigilar periódicamente el calcio plasmático y suspender la administración de la vitamina si se sobrepasan los límites normales. En las mujeres gestantes, la dosis diaria de vitamina D no debe sobrepasar las 400 U/día, ya que puede producir anomalías en el feto.

Vitamina K

La vitamina K constituye el sustrato para la síntesis hepática de varios factores de la coagulación, especialmente la protrombina y también los factores VII, IX y X. Por este motivo, la vitamina K se describe en el Capítulo 31, ya que se emplea como antídoto de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K cuando estos fármacos

han provocado un descenso excesivo de la coagulación.

Existen tres formas de la vitamina K: la K₁, o fitomenadiona, la K₃ o menadiona, y la K₄, o menadiol. Las tres tienen la misma actividad biológica, pero la K₁ es la que se administra como fármaco cuando es preciso.

El déficit de vitamina K₁ es poco frecuente, ya que existe en cantidades apreciables en los vegetales verdes, la yema de huevo, el hígado, el tomate, las carnes y los cereales. Además, las bacterias de la flora intestinal normal sintetizan vitamina K₁, que se libera a la luz intestinal y se absorbe con la ayuda de las sales biliares en cantidad suficiente para cubrir nuestras necesidades. Es decir, en condiciones normales no sería necesario ingerir vitamina K, ya que nos basta la que tomamos de las bacterias intestinales en un proceso típico de simbiosis.

Cuando existen alteraciones intestinales, como en el síndrome de malabsorción o en el síndrome de asa ciega con proliferación bacteriana o ausencia de sales biliares, la absorción intestinal de vitamina K (tanto la de los alimentos como la de las bacterias) puede ser insuficiente y se produce hipoprotrombinemia y, como consecuencia, tendencia a las hemorragias.

Sin embargo, es más frecuente que la hipoprotrombinemia se deba a una insuficiencia hepática (cirrosis hepática) para transformar la vitamina K en protrombina.

En ambos casos, conviene administrar vitamina K farmacológicamente, y también, como se ha indicado, cuando se ha producido un exceso de administración de cumarínicos.

La vitamina K se administra normalmente por vía oral, pero si el problema es digestivo, o si se quiere que actúe pronto, se recurre a la vía intravenosa.

Efectos secundarios

Cuando se recurre a la vía intravenosa, la inyección de vitamina K debe ser lenta, añadida a una solución salina que pase en 1-2 horas, ya que la inyección intravenosa rápida puede producir mareos, escalofríos, taquicardia, hipotensión y cianosis, y se han descrito casos de muerte por reacción anafiláctica.

Un exceso de vitamina K puede resultar contraproducente, ya que puede deprimir todavía más la síntesis hepática de los factores de la coagulación, por lo que no se suele sobrepasar la dosis de 1 mg/día.

Vitamina E (tocoferol)

La vitamina E es en realidad una mezcla de tocopheroles, que están presentes en el germen de trigo, los aceites vegetales, los cereales, los huevos, la leche y las carnes. Se supone que posee propiedades antioxidantes. A pesar de que se han establecido sus NDR, no hay pruebas concluyentes de que sea imprescindible.

Hasta ahora se pensaba que la vitamina E tenía un papel importante en los procesos de reproducción (de ahí su nombre de tocoferol), y que su déficit podía producir esterilidad y abortos, por lo que se ha recomendado su administración en estas circunstancias, así como en la distrofia muscular. Sin embargo, de momento no hay pruebas definitivas de que la vitamina E tenga un valor terapéutico en estos u otros procesos.

PREPARADOS POLIVITAMÍNICOS

Existen en el mercado multitud de preparados farmacológicos que contienen varias o todas las vitaminas, y además minerales y oligoelementos.

Estos preparados polivitamínicos sólo estarían indicados en algunas situaciones en las que las necesidades vitamínicas son mayores, como el embarazo o las quemaduras graves, así como en los síndromes de malabsorción intestinal, en las convalecencias de enfermedades infecciosas o de intervenciones quirúrgicas, y en los estados crónicos de desnutrición, especialmente en los pacientes alcohólicos, siempre que se administren también nutrientes en la cantidad adecuada.

También están probablemente justificados en las personas mayores, sobre todo si la alimentación de éstos es poco variada, y en los enfermos psicóticos, por la misma razón. En los demás casos, con una nutrición normal en cuanto a cantidad y variedad, la administración farmacológica de vitaminas aisladas o de preparados polivitamínicos es casi siempre superflua.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Conviene recordar que la fuente natural, y casi siempre suficiente, de vitaminas es una alimentación completa y variada. Actualmente, los déficit vitamínicos son raros en nuestro medio y, por tanto, los preparados farmacológicos de vitaminas son casi siempre superfluos.

2.

No todas las vitaminas son

inocuas. El grupo de las liposolubles, especialmente la A y la D, pueden producir intoxicaciones importantes si se administran en exceso. Por consiguiente, hay que desterrar la idea de que las vitaminas «son siempre buenas» o «abren el apetito».

3.

Tanto la vitamina B₁ como la K pueden producir reacciones

anafilácticas cuando se administran por vía intravenosa. Para evitarlas en lo posible, se inyectarán lentamente, y preferiblemente diluidas en 250 ó 500 mL de suero salino o glucosado.

4.

Conviene advertir a los enfermos que reciben vitamina B₂ que ésta produce una fuerte coloración amarilla de la orina.

Tratamiento farmacológico de las intoxicaciones

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones son relativamente frecuentes. En nuestro medio, y en la población adulta, se producen alrededor de 70 intoxicaciones por 100 000 habitantes/año, y representan alrededor del 2 % de todos los casos atendidos en los servicios de urgencias hospitalarias. Un 25 % de estos enfermos sufre una intoxicación lo suficientemente grave como para ingresar en el hospital, y de ellos la mitad ingresa en una Unidad de Cuidados Intensivos. La mortalidad global es del 1-2 %.

La frecuencia de las intoxicaciones es todavía mayor en los niños. En los hospitales pediátricos, un 5-7 % de los ingresos urgentes se debe a intoxicaciones.

Las intoxicaciones pueden ser accidentales, voluntarias (intento autolítico) o, más rara vez, criminales.

La vía de entrada habitual del tóxico es la oral. Otras vías de entrada, como la inhalatoria o la parenteral, son mucho menos frecuentes.

La mayor parte de las intoxicaciones por las que se acude al hospital se deben a medicamentos (60 %), sobre todo a psicofármacos, seguidas por las producidas por drogas (20 %), incluido el alcohol etílico. El resto se debe a productos químicos, tanto domésticos como industriales, insecticidas, gases tóxicos, vegetales tóxicos, etc. Es relativamente frecuente que las intoxicaciones, sobre todo las voluntarias, se deban a una combinación de tóxicos.

Casi todas las intoxicaciones voluntarias por intento autolítico se deben a medicamentos. Los fármacos más frecuentemente implicados son los psicofármacos y, de ellos, las benzodiacepinas y los antidepresivos tricíclicos. Con frecuencia, simultáneamente se ingiere alcohol etílico. Las intoxicaciones por barbitúricos, que hace años eran muy frecuentes en los intentos autolíticos, son raras en la actualidad.

El diagnóstico de las intoxicaciones se realiza por la historia clínica, cuando puede hacerse, los datos clínicos, que con frecuencia son orientadores o característicos, y las determinaciones analíticas de tóxicos en los líquidos corporales, fundamentalmente la sangre, la orina y el contenido gástrico. Estas determinaciones pueden hacerse en el propio hospital cuando se trata de los tóxicos más habituales. En el caso de sustancias no habituales o desconocidas, es preferible solicitar la colaboración del Centro Nacional de Toxicología, donde disponen, además, de un servicio permanente de información toxicológica. Lo ideal es repetir periódicamente la determinación de los niveles plasmáticos del tóxico durante el tratamiento para valorar la evolución de la intoxicación y juzgar la eficacia de las medidas terapéuticas.

TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES

El tratamiento de una intoxicación supone la adopción de dos tipos de medidas: generales y específicas.

Medidas generales

Si es posible, estas medidas se ponen en práctica en el mismo lugar de la intoxicación, aunque a menudo sólo se aplican cuando el enfermo llega al hospital. Su descripción detallada queda fuera de los límites de este libro, pero se pueden resumir, como se verá a continuación.

Mantenimiento de las constantes vitales

Estas medidas comprenden el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias y de la ventilación, así como el mantenimiento de la actividad cardíaca y de la tensión arterial. En ocasiones es necesaria la reanimación cardiopulmonar. También es importante corregir las frecuentes alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio acido-básico, tratar la hipotermia o la hipertermia, si existen, y mantener una nutrición adecuada.

Reducción de la absorción del tóxico

Es fundamental cuando la vía de entrada del tóxico ha sido la digestiva, y abarca tres puntos:

Vaciado del contenido gástrico

Se realiza mediante la inducción del vómito o el lavado gástrico. Es muy importante tener en cuenta que ambos procedimientos sólo pueden realizarse en enfermos conscientes, ya que en los enfermos obnubilados o comatosos pueden causar la aspiración traqueal del contenido gástrico, con consecuencias potencialmente catastróficas. Cuando hay obnubilación o coma, la inducción del vómito está siempre contraindicada, y el lavado gástrico debe posponerse hasta haber conseguido la protección de la vía respiratoria mediante intubación traqueal e inflado del globo del tubo. La inducción del vómito también está siempre contraindicada tras la ingestión de sustancias corrosivas (ácidos o bases fuertes).

En general, ambos procedimientos sólo están indicados cuando han pasado menos de dos horas desde la ingestión del tóxico, pero en algunos casos (salicilatos, antidepresivos tricíclicos, opiáceos), pueden ser eficaces hasta 24 horas después.

La inducción del vómito puede hacerse estimulando la faringe o administrando un emético (ipecacuana o apomorfina, véase el Cap. 34)

El lavado gástrico debe realizarse con una sonda gruesa, asegurándose de que el extremo está en el estómago. Después de aspirar todo el contenido gástrico que se pueda (y recogerlo para un análisis toxicológico), se realiza el lavado con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo. Se introducen 100-200 mL de agua o solución salina templada, y se aspiran con una jeringa grande. El proceso se repite hasta que el líquido de lavado salga claro. Generalmente, se realizan 10-12 intercambios, con un volumen total de unos 3 L en los adultos y 1-2 L en los niños.

Administración de sustancias que inactivan el tóxico en la luz intestinal

La más eficaz es el carbón activado. Se prepara una suspensión de 50-100 g (para adultos) en un vaso de agua, y se administra por vía oral, o se introduce por la sonda al terminar el lavado. No tiene ningún efecto secundario.

Administración de un purgante

El más utilizado es el sulfato sódico o magnésico por vía oral o a través de la sonda, para acelerar el vaciamiento intestinal. No disminuye la actividad del carbón activado.

Eliminación del tóxico ya absorbido

Si el tóxico se elimina por vía renal, su eliminación se puede acelerar forzando la diuresis mediante la administración de líquidos por vía intravenosa y de diuréticos de asa, por ejemplo, furosemida. Algunas intoxicaciones precisan la realización de hemodiálisis. Cuando el tóxico no se elimina por vía renal, puede ser eficaz la hemoperfusión a través de un cartucho de carbón activado.

Medidas específicas

Además de las medidas generales señaladas, en algunas intoxicaciones pueden aplicarse medidas específicas. En caso de intoxicaciones por medicamentos, algunas de estas medidas ya se han indicado en los capítulos correspondientes.

Administración de antídotos

Un antídoto es una sustancia que se opone específicamente a los efectos perjudiciales de un tóxico. En sentido estricto, sólo se consideran antídoto-

Cuadro 66-1**ANTÍDOTOS DISPONIBLES**

Antídoto	Intoxicación
Ácido folínico	Metotrexato
Alcohol etílico	Alcohol metílico
Anticuerpos antidigoxina*	Digoxina
Atropina	Insecticidas organofosforados, carbamatos y muscarínicos
Azul de metileno	Tóxicos productores de metahemoglobinemia (nitritos)
Carbón activado	Antídoto «universal» de tóxicos por vía oral
Deferoxamina	Sales de hierro
Dimercaprol*	Sales de arsénico, oro y mercurio
Edetato disódico	Sales de calcio
Edrofonio	Miorrelajantes musculares no despolarizantes (curare)
EDTA calcio-sódico	Sales de plomo
Ferrocianuro férrico*	Sales de talio
Flumazenilo	Benzodiacepinas
Glucagón	Insulina
Naloxona	Opiáceos
Neostigmina	Miorrelajantes musculares no despolarizantes (curare)
Nitrito sódico	Cianuros
<i>N</i> -Acetilcisteína*	Paracetamol
Obidoxima*	Insecticidas organofosforados
Penicilamina	Metales pesados
Pralidoxima*	Insecticidas organofosforados
Protamina	Heparina
Vitamina K	Cumarínicos

* Disponible únicamente a través de la sección de Medicamentos Extranjeros.

tos las sustancias que actúan directamente sobre el tóxico, inactivándolo por un mecanismo físico o químico. Sin embargo, en un sentido más amplio, se consideran también antídotos otras sustancias, conocidas como antagonistas de tóxicos, que actúan indirectamente sobre los tóxicos o sus efectos. Incluso incluyendo estos antagonistas, la lista de antídotos es relativamente corta, lo que indica que en la mayoría de las intoxicaciones no se dispone de un tratamiento farmacológico específico.

En el Cuadro 66-1 se indican los antídotos disponibles. Algunos no están comercializados, pero pueden obtenerse a través de la sección de Me-

dicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad.

También se pueden considerar antídotos los sueros eficaces en picaduras o mordeduras de animales, como los sueros antiofídicos, antiescorpión, antiarácnidos, y otros más exóticos, que contienen anticuerpos contra los tóxicos correspondientes. Son bastante específicos; así, el suero antiofídico debe ser el específico del ofidio agresor. Estos sueros son de procedencia animal, por lo que en su administración es preciso tomar las mismas precauciones que cuando se administran sueros antiinfecciosos de procedencia animal (véase el Cap. 60). En general, hay que solicitarlos al Ministerio de Sanidad.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Las intoxicaciones son frecuentes. Para diagnosticarlas, lo primero que hay que hacer es pensar en ellas, especialmente cuando una persona enferma súbitamente y presenta síntomas y signos atípicos en varios órganos y sistemas.

2.

Es importante interrogar a los familiares y acompañantes antes de que abandonen el hospital, para intentar conocer todas las circunstancias de la intoxicación.

3.

En Los enfermos obnubilados o en coma, es preciso posponer el lavado gástrico hasta haber protegido adecuadamente la vía respiratoria mediante intubación traqueal. La inducción del vómito está siempre contraindicada en los

enfermos que presentan disminución del nivel de conciencia y en los que hayan ingerido sustancias corrosivas.

4.

En muchas intoxicaciones intervienen dos o más tóxicos simultáneamente.

5.

Hay que obtener muestras de sangre y orina (previa consulta sobre la forma de recoger las muestras), y de contenido gástrico, si se hace lavado de estómago. Las muestras, adecuadamente identificadas, deben enviarse cuanto antes al laboratorio del hospital o a un centro toxicológico.

6.

Hay que recordar que en algunas intoxicaciones se dispone de fármacos que actúan como antídotos específicos.

7.

Lo más importante en las intoxicaciones es evitarlas. Como la mayor parte de las intoxicaciones, y muy especialmente en los niños, se producen en el hogar, es fundamental establecer programas educativos en este sentido. Casi todos los hogares modernos son auténticos almacenes de sustancias tóxicas de fácil acceso: medicamentos, detergentes, disolventes, lejías, limpiadores, alcoholes (incluido el peligroso metílico), pilas eléctricas, etc. En la mayor parte de los casos se podría reducir el número de estos productos peligrosos. Si es imprescindible mantenerlos, se deben guardar en lugares seguros, fuera del alcance de los niños.

Empleo de fármacos en situaciones especiales: pediatría, geriatría y embarazo

INTRODUCCIÓN

La respuesta a los fármacos y sus efectos adversos presentan ciertas peculiaridades en las edades tempranas y finales de la vida, así como durante el embarazo.

La descripción detallada de las normas de administración de los fármacos en estas tres circunstancias queda encomendada a los tratados especializados de pediatría, geriatría y obstetricia. En este capítulo, únicamente se intenta indicar los aspectos básicos de la farmacología en estas situaciones especiales.

FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA

Los niños responden a los fármacos de forma diferente a como lo hacen los adultos. Las diferencias son con frecuencia cuantitativas, y a menudo dependen de la inmadurez de algunos órganos o sistemas, incluyendo los mecanismos enzimáticos encargados de metabolizar los fármacos y los órganos encargados de eliminarlos. En algunos casos, estas diferencias cuantitativas pueden controlarse ajustando las dosis, pero en otros casos las diferencias son cualitativas: algunos fármacos producen efectos distintos sea cual sea la dosis.

Factores que alteran la respuesta a los fármacos en los niños

Distinta absorción intestinal

La absorción intestinal de los fármacos suele ser más lenta en los niños, debido básicamente a

que presentan un menor peristaltismo y unos mecanismos de absorción celular más lentos.

Distinta absorción cutánea

En los niños, la absorción cutánea es mayor, debido al menor espesor de la piel, algo que hay que tener en cuenta, sobre todo al aplicar cremas o pomadas con glucocorticoides.

Distinta absorción intramuscular

En los niños, la absorción por vía intramuscular también puede ser irregular. En situaciones agudas, la vía más fiable suele ser la intravenosa.

Distinta distribución y metabolismo de los fármacos

La distribución y el metabolismo de los fármacos también suelen ser diferentes en comparación con los adultos, debido a múltiples factores, entre los que destacan el distinto contenido de agua de los diversos compartimientos corporales (el niño tiene, proporcionalmente, más agua que el adulto), la diferente unión de los fármacos a la albúmina plasmática, el desigual comportamiento de las membranas endoteliales y celulares con respecto al transporte a través de ellas de diversas sustancias, la diferente respuesta de los receptores celulares y la ya indicada inmadurez de los mecanismos enzimáticos responsables de metabolizar algunos fármacos.

Distinta excreción de los fármacos

La excreción de los fármacos o sus metabolitos también es diferente, debido a la inmadurez de los

órganos excretores, sobre todo el hígado y el riñón. El riñón no adquiere su capacidad excretora normal hasta el primer año de edad, algo que hay que tener en cuenta al calcular las dosis de los fármacos que se eliminan por esta vía.

Todos estos factores serán más acentuados cuanto más pequeño sea el niño, y más todavía cuando se trata de prematuros. La edad más crítica es la de recién nacido (hasta el primer mes). Al 2º o 3.er año de vida, las diferencias con los adultos se van reduciendo, y a partir de los 9-10 años, las respuestas a los fármacos suelen ser muy parecidas a las de los adultos.

Dosis en pediatría

Cuando los fármacos tienen en los niños diferencias únicamente cuantitativas en su acción con respecto a los adultos, en principio se pueden homogeneizar los resultados calculando de nuevo la dosis.

Existen múltiples fórmulas para conseguirlo. Las más utilizadas son las siguientes:

Regla «de los niños»

$$\text{Dosis del niño} = \frac{\text{edad (años)}}{\text{edad} + 12} \times \text{dosis del adulto}$$

Esta regla sólo es adecuada para niños mayores de dos años.

Regla de Clark

$$\text{Dosis del niño} = \frac{\text{peso (en kg)}}{70} \times \text{dosis del adulto}$$

Regla de Fried

$$\text{Dosis del niño} = \frac{\text{edad (meses)}}{150} \times \text{dosis del adulto}$$

Regla de la superficie corporal

$$\text{Dosis del niño} = \frac{\text{AC (m}^2\text{)}}{1.7} \times \text{dosis del adulto}$$

AC: Área corporal del niño.

Esta última es la regla que más se utiliza, por ser aparentemente la más exacta. La superficie

corporal se calcula a partir del peso y la talla con ayuda de una tabla.

Recién nacidos

El recién nacido representa un problema especial, pues además de los fármacos que se le puedan administrar directamente, puede estar bajo la influencia de otros que haya recibido la madre durante el parto, ya que muchos de ellos atraviesan la placenta. Por ejemplo, los analgésicos, especialmente si son opiáceos, y los anestésicos administrados a la madre durante el parto producen en el recién nacido depresión respiratoria.

También hay que tener en cuenta que muchos fármacos pueden pasar al niño a través de la leche de la madre, aunque en general en pequeña cantidad. Si la madre tiene que tomar algún fármaco durante la lactancia, debe alimentar al niño inmediatamente antes de tomar la medicación. Algunos fármacos, como los citostáticos, el clorfenicol (que produce el llamado «síndrome gris» del recién nacido) y el litio, deben evitarse definitivamente durante la lactancia. Si es imprescindible administrarlos a la madre, el niño debe recibir alimentación artificial.

En el Cuadro 67-1 se indican los fármacos que suelen causar más problemas en el niño cuando se administran a la madre durante la lactancia.

FARMACOLOGÍA GERIÁTRICA

La farmacología geriátrica adquiere cada día más importancia, ya que en todos los países está aumentando la esperanza de vida y, en consecuencia, la población mayor de 65 años. En nuestro medio, un 15 % de la población tiene en la actualidad más de 65 años, y un 3 %, más de 80 años. Por otra parte, este grupo de población, debido a que padece un mayor número de enfermedades, recibe proporcionalmente más fármacos que los niños o los adultos. De hecho, en nuestro medio, más del 30 % de todos los fármacos se prescribe a personas mayores de 65 años.

La administración de fármacos a pacientes mayores ha de ser en general sumamente cuidadosa, debido a una serie de factores que alteran la respuesta a los mismos en este grupo de población, y que se indican a continuación.

Cuadro 67-1**FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS PELIGROSAS DURANTE LA LACTANCIA****PELIGROSOS****ALTERNATIVAS NO PELIGROSAS****ANALGÉSICOS**

Petidina

Paracetamol

Sumatriptán (jaqueca)

ANSIOLÍTICOS

Diazepam

Alprazolam

Propranolol

Labetalol

ANTIARRÍTMICOS/ANTIHIPERTENSORES

Amiodarona

Acebutolol

Atenolol

Sotalol

Betalactámicos

Aminoglucósidos

Macrólidos

ANTICONVULSIVOS

Fenobarbital

Carbamazepina

Primidona

Fenitoína

Etosuximida

Ácido valproico

ANTIDEPRESIVOS

Fluoxetina

Tricíclicos

Litio

ANTIHISTAMÍNICOS

Loratadina

Otros antihistamínicos

ANTIINFLAMATORIOS

Sales de oro

AINE

Salicilatos en dosis altas

BRONCODILATADORES

Teofilina

CITOSTÁTICOS

Todos

DROGAS

Todas

DROGAS «LEGALES»

Etanol

Prednisona

Cafeína

Prednisolona

Nicotina

HORMONAS

Estrógenos

Bromocriptina*

INMUNOSUPRESORES

Ciclosporina

Azatioprina

* Suprime la secreción láctea.

**Cuadro 67-1
(cont.)****FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS PELIGROSAS
DURANTE LA LACTANCIA****PELIGROSOS****ALTERNATIVAS NO PELIGROSAS****ISÓTOPOS RADIATIVOS**

Todos

OTROS

Yoduros

Ergotamina

Ergonovina

**Factores que alteran la respuesta
a los fármacos en las edades avanzadas****Distinta absorción intestinal**

La absorción intestinal puede ser algo más lenta que en los adultos, aunque este factor no parece muy importante.

Reducción de la albúmina plasmática

La albúmina plasmática suele ser más baja en edades avanzadas. Por tanto, en el caso de los fármacos que se unen a la albúmina plasmática, que son la mayoría, la fracción ligada a la albúmina es menor, y la fracción libre o activa es mayor, lo que produce un efecto superior con la misma dosis.

Alteración de los mecanismos enzimáticos

Los mecanismos enzimáticos encargados de metabolizar e inactivar algunos fármacos son menos activos, lo que prolonga la semivida del fármaco y, en consecuencia, su período de acción.

Alteración de la grasa corporal

La proporción de grasa en relación con el peso corporal suele ser mayor en los ancianos que en los adultos, y el espacio de distribución real de los fármacos es menor. Por tanto, si la dosis se calcula en relación con el peso corporal, se obtienen mayores concentraciones tisulares y el efecto del fármaco será superior.

Alteraciones de la excreción

La excreción de los fármacos, tanto la hepática como la renal, es también menor, a causa de la disminución fisiológica de las funciones de estos órganos y, por tanto, se alcanzarán niveles plasmáticos superiores a los de los adultos.

Interacciones farmacológicas

En los pacientes mayores, es muy frecuente la administración simultánea de varios fármacos. Como se indica en el Capítulo 68, cuantos más fármacos se administren de forma simultánea, mayores probabilidades habrá de que se produzcan interacciones entre ellos y, posiblemente, reacciones adversas.

Otros factores

A causa de problemas de memoria y atención, disminución de la visión o audición, etc., los ancianos suelen confundir los fármacos, las dosis o los intervalos de administración, con el consiguiente peligro de aparición de reacciones adversas. De hecho, el mayor número, tanto absoluto como relativo, de reacciones adversas a los medicamentos se presenta en los ancianos. Sin embargo, se considera que casi todas ellas podrían evitarse con una cuidadosa prescripción y vigilancia.

**Problemas específicos en geriatría
con algunos fármacos****Hipnóticos**

El insomnio es frecuente en la población anciana. En consecuencia, es habitual prescribir un hipnótico, generalmente una benzodiacepina de semivida corta. Como ya se ha indicado anteriormente (Capítulos 14 y 20), las benzodiacepinas suelen producir más efecto en los ancianos que en los adultos; pueden provocar confusión, sueño diurno o agitación paradójica, por lo que las dosis han de ser menores. En principio, se prescribe la mitad de la dosis de adulto, o incluso menos, vigilando atentamente los efectos. En los ancianos,

puede ser preferible un hipnótico no benzodiacepínico, como el zolpidem o la zopiclona. En cualquier caso, conviene no prescribir un hipnótico sin haber probado previamente otros métodos, como evitar el sueño diurno y aumentar la actividad física.

Antidepresivos

La depresión es frecuente en el anciano. Los antidepresivos tricíclicos se consideran en general adecuados, pero a menudo producen hipotensión ortostática, retención urinaria y sequedad de boca. Probablemente, los nuevos antidepresivos selectivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) sean adecuados en las personas mayores, pero la experiencia todavía es escasa. También pueden utilizarse la mirtazapina y la reboxetina, pero en dosis inferiores (como norma la mitad) de las recomendadas para los adultos.

Antiparkinsonianos

La levodopa en dosis pequeñas suele ser eficaz y se tolera bien, pero puede producir hipotensión ortostática. Los anticolinérgicos suelen ocasionar intensos efectos secundarios en el anciano (sequedad de boca, retención urinaria).

Antihipertensivos

Todo anciano hipertenso debe recibir tratamiento antihipertensivo, aunque no tan intenso como en el caso de los adultos. Un diurético tiazídico puede ser suficiente, pero hay que administrar un suplemento de potasio, mediante un preparado oral de potasio o aumentando el consumo de alimentos ricos en este elemento (plátanos, frutos secos), para evitar la hipopotasemia. Los betabloqueantes, cuando son necesarios, suelen tolerarse bien, pero otros antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, suelen producir una hipotensión ortostática importante.

Antidiabéticos orales

La glipizida es, probablemente, el antidiabético oral de elección en el anciano, ya que otras sulfonilureas causan episodios de hipoglucemias con mayor frecuencia. Las biguanidas no deben utilizarse en este grupo de edad.

Antibióticos

En general, no existen diferencias importantes en el empleo de antibióticos en el anciano respecto a los adultos. Es importante ajustar la dosis a la función renal, que en el paciente de edad avanzada está uniformemente reducida.

Anticonvulsivos

En el anciano, la epilepsia se debe con frecuencia a alteraciones vasculares. En general, tampoco hay diferencias notables con respecto a los adultos en cuanto al tratamiento. Los fármacos más empleados son la difenilhidantoína, el ácido valproico y la carbamazepina. Las dosis deben ser menores, ya que el efecto depresor central es mayor.

Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca

Al tratar la insuficiencia cardíaca en el anciano, conviene tener en cuenta los siguientes aspectos:

Diuréticos

Los diuréticos enérgicos (del asa) pueden producir hipotensión e hipopotasemia. No conviene reducir drásticamente la ingestión de líquidos (los ancianos tienden a beber poco) y hay que proporcionar un suplemento de potasio.

Digoxina

La dosis de digoxina debe ajustarse a la función renal, ya que de otro modo aumentará su nivel plasmático y producirá arritmias.

Inhibidores de la ECA

Los inhibidores de la ECA, como ya se ha indicado, pueden producir en el anciano una hipotensión ortostática importante. Una buena norma es medir la presión arterial en decúbito y en bipedestación.

FARMACOLOGÍA DURANTE EL EMBARAZO

Las malformaciones congénitas son relativamente frecuentes: alrededor del 2 % de todos los niños nace con alguna malformación. Cerca de un 10 % de todas las malformaciones no son genéticas, sino que se deben a la acción de un agente teratógeno externo sobre el embrión durante la gestación.

Los agentes teratógenos más comunes son las radiaciones ionizantes, los virus y los productos

químicos; de estos últimos, algunos son fármacos. Se calcula que actualmente uno de cada 1000 niños sufre una malformación congénita causada por un fármaco que se administró a la madre durante el embarazo.

La mayor parte de los fármacos atraviesa la barrera placentaria, por lo que la ingestión de fármacos durante el embarazo es siempre potencialmente peligrosa para el embrión o el feto.

Algunos fármacos son teratógenos en sentido estricto, es decir, producen malformaciones. Otros pueden producir diversos efectos patológicos sobre el feto, sin causar auténticas malformaciones.

La administración de fármacos puede ser peligrosa durante toda la gestación. Durante los 15 primeros días (fase de implantación), muchos fármacos causan la muerte del embrión y su posterior

aborted, lo que en muchas ocasiones pasa inadvertido. Entre los 15 días y el tercer mes, el embrión es especialmente sensible a los agentes teratógenos; es la fase más peligrosa. Algunos embriones sufren malformaciones tan importantes que se abortan, pero en otros casos la gestación continúa. Finalmente, a partir del tercer mes (fase fetal) las malformaciones son menos probables, pero muchos fármacos pueden producir en el feto diversas alteraciones, similares a las que podrían producir en un adulto pero, en general, más graves.

Fármacos definitivamente peligrosos durante el embarazo

Se sabe con seguridad que algunos fármacos, que se indican en el Cuadro 67-2, pueden producir alteraciones congénitas y otras alteraciones fetales

Cuadro 67-2

FÁRMACOS QUE CON SEGURIDAD PUEDEN PRODUCIR MALFORMACIONES CONGÉNITAS U OTRAS ALTERACIONES DEL RECIÉN NACIDO

FÁRMACO

MALFORMACIÓN O ALTERACIÓN

Ácido valproico	Defectos del tubo neural
Antiinflamatorios no esteroideos	Enterocolitis necrosante
Andrógenos y progestágenos	Virilización de un feto femenino
Anticoagulantes orales	Hemorragias
Anticolinérgicos	Íleo neonatal por meconio
Antitiroideos	Bocio, hipotiroidismo congénito
Carbamazepina	Defectos del tubo neural
Ciclofosfamida	Malformaciones del SNC, cánceres secundarios
Colchicina	Malformaciones diversas
Estrógenos (DES)	Carcinoma de vagina en las niñas
Fármacos psicoactivos	Síndrome de abstinencia del recién nacido
Fenitoína	Fisura palatina, labio leporino, cardiopatía congénita, malformaciones de los dedos, hemorragias del recién nacido
Hipoglucemiantes orales	Hipoglucemia neonatal
Inhibidores de la ECA	Insuficiencia renal, alteraciones de la osificación craneal
Isotretinoína	Malformaciones del SNC, craneofaciales y cardiovasculares
Litio	Cardiopatías, bocio
6-Mercaptoperquina	Malformaciones de los huesos craneales y de los dedos
Metotrexato	Igual que la 6-mercaptopurina
Misoprostol	Síndrome de Moebius
Tetraciclinas	Malformaciones óseas
Warfarina	Hipoplasia nasal, alteraciones del SNC, hemorragias

Cuadro 67-3

**FÁRMACOS QUE PROBABLEMENTE PUEDEN
PRODUCIR MALFORMACIONES CONGÉNITAS
U OTRAS ALTERACIONES DEL RECIÉN NACIDO**

FÁRMACO**MALFORMACIÓN O ALTERACIÓN**

Aminoglucósidos	Sordera
Anfetaminas	Cardiopatía congénita. Atresia de vías biliares
Anestésicos(?)	Diversas
Citostáticos (otros)	Malformaciones diversas
Cloranfenicol	Síndrome gris del recién nacido
Cloroquina	Sordera, retinitis
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	Aberraciones cromosómicas
Diuréticos	Trastornos electrolíticos del recién nacido
Fenobarbital	Hemorragias del recién nacido
Glucocorticoídes(?)	Fisura palatina
Isoniazida	Diversas
Primidona	Hemorragias del recién nacido
Reserpina	Pulmón poliquístico, letargia
Sulfamidas	Hemorragias del recién nacido
Tiazidas	Trombocitopenia
Vitamina A (>10 000 U/día)	Malformaciones de la cresta neurocraneal
Vitamina D	Estenosis aórtica supravalvular
Vitamina K	Hiperbilirrubinemia

si se administran a la madre durante la gestación. Estos fármacos deben evitarse, por tanto, durante el embarazo, a menos que su administración sea absolutamente imprescindible, valorándose en este caso los riesgos.

**Fármacos probablemente peligrosos
durante el embarazo**

Existe otro grupo de fármacos de los que se sospecha que pueden también inducir malformaciones congénitas u otras alteraciones fetales. Se

Cuadro 67-4

**FÁRMACOS QUE PROBABLEMENTE
NO SON PELIGROSOS DURANTE EL EMBARAZO**

ANALGÉSICOS

Salicilatos

Paracetamol

ANTIBIÓTICOS

Penicilinas

Cefalosporinas

Eritromicina

ANTIASMÁTICOSEstimulantes β_2 (con precaución)

Glucocorticoídes inhalados, en períodos cortos

HIPNÓTICOS

Diazepam (con precaución)

ANTICONVULSIVOS

Carbamazepina (con precaución)

ANTIEMÉTICOS

Doxilamina

Loratadina

muestran en el Cuadro 67-3, y también deben evitarse durante el embarazo.

Fármacos posiblemente seguros durante el embarazo

Existen muy pocos fármacos de los que se ha podido establecer con seguridad que no son peligrosos durante la gestación. Con frecuencia, han tenido que ser retirados del mercado fármacos que llevaban años en uso, y que posteriormente se comprobó que eran teratógenos o responsables de otras alteraciones en el recién nacido.

Los fármacos que se muestran en el Cuadro 67-4 se consideran, en general, seguros du-

rante la gestación, aunque esta seguridad nunca es absoluta.

En consecuencia, lo más prudente es considerar que todos los fármacos, y no sólo los indicados en los Cuadros 67-2 y 67-3, pueden producir alteraciones fetales cuando los toma la madre durante el embarazo. Por tanto, lo aconsejable es no administrar fármacos a una mujer embarazada si no está plenamente justificado.

Uno de los grupos farmacológicos más solicitado durante el primer trimestre de gestación son los antieméticos. Si es imprescindible utilizar alguno, posiblemente el menos peligroso sea la doxilamina.

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

Al administrar fármacos a Los niños, conviene recordar que un niño no es un adulto pequeño. Hay que calcular la dosis adecuada para el niño, y para ello se puede utilizar el método de la superficie corporal. Sin embargo, algunos fármacos producen efectos distintos sea cual sea la dosis.

2.

La vía oral es la vía de administración preferida en los niños, a pesar de que tiene algunos inconvenientes. Las formas líquidas son las que mejor se toleran, siempre que tengan buen sabor. En los niños muy pequeños, se debe administrar el medicamento con un cuentagotas o una jeringa, depositando el líquido en un borde de la lengua. Las cápsulas o comprimidos habi-

tualmente (aunque no siempre) se pueden administrar en polvo, mezclado con papilla, zumo de frutas, miel, etc.

3.

Aunque los fármacos pediátricos para administración oral suelen tener buen sabor, con el fin de favorecer su aceptación, no conviene decir a los niños que son golosinas, ya que esto les puede impulsar a consumirlos por su cuenta. También conviene adoptar todas las demás medidas conocidas para evitar intoxicaciones.

4.

Cuando se emplea la vía intramuscular en los niños, no se debe utilizar nunca el músculo deltoides ni el glúteo, sino siempre la porción externa del muslo.

5.

En principio, la vía intrave-

nosa sólo se utiliza en los niños cuando las demás son inviables, pero a veces, por ejemplo en situaciones graves, es la vía de elección. Normalmente se emplean las venas epicraneales.

6.

La vía rectal es poco aconsejable en los niños, ya que la absorción es irregular.

7.

Los fármacos de aplicación cutánea se absorben más en los niños, debido al menor espesor de la piel, por lo que es fácil que produzcan efectos generales, especialmente las cremas o pomadas de glucocorticoides.

8.

Antes de prescribir un fármaco a un anciano, conviene preguntarse si realmente lo necesita. Existe la impresión de que se abusa en la pres-

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

cripción de fármacos a este grupo de edad, probablemente porque es una medida más cómoda que otras.

9.

Los ancianos suelen olvidar o confundir los fármacos. Muchas reacciones adversas se producen porque repiten la dosis (al no recordar que ya la han tomado), la aumentan o alteran los intervalos de tiempo en su administración. Además de explicar con claridad y paciencia cómo deben tomar los fármacos en su domicilio, conviene encargar a un familiar competente la supervisión del tratamiento. En ocasiones pueden ser útiles elementos auxiliares para la memoria, como marcas bien visibles en calendarios, despertadores o notas en sitios estratégicos.

10.

Cuando se administran psicofármacos a los ancianos hay que extremar las medidas de control.

11.

En general, en los niños y ancianos se debe exagerar la norma de que los fármacos se deben administrar «sólo cuando es preciso, en la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible».

12.

El embarazo es una situación crítica con respecto a la farmacología. La mayor parte de los fármacos que se administran a una mujer embarazada atraviesan la placenta y, en consecuencia, actúan sobre el embrión o el feto, al que pueden producir daños importantes.

13.

En general, lo más prudente es no administrar fármacos a una mujer embarazada, especialmente en el primer trimestre de gestación.

14.

Si se administran fármacos durante el embarazo, conviene comprobar que no estén incluidos en los Cuadros 67-2 y 67-3. Los del Cuadro 67-4 probablemente son inocuos, pero aun así sólo se deben administrar si está plenamente justificado, en la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible.

15.

Conviene, si es factible, no utilizar durante el embarazo fármacos que lleven poco tiempo comercializados, ante la posibilidad de que todavía no se haya detectado su potencialidad teratógena.

16.

Si la madre corre un riesgo vital importante, y no hay alternativas a los fármacos reconocidos como peligrosos para el embrión, conviene discutir la situación con la madre, con los familiares y con un comité de bioética.

17.

Además de los fármacos, hay otras sustancias peligrosas durante el embarazo. Las más importantes son el tabaco, el alcohol etílico y las drogas. El tabaco produce un retraso en el crecimiento fetal y un aumento de la mortalidad perinatal por depresión respiratoria. El alcohol etílico también produce retraso del crecimiento fetal, retraso mental y depresión respiratoria neonatal. Las drogas de abuso pueden provocar la dependencia física del feto, que se manifiesta en el momento del nacimiento por un llanto especial (muy agudo), irritabilidad extrema, vómitos y taquicardia, y que requiere la administración de dosis progresivamente decrecientes de la droga.

CAPITULO 68

Interacciones farmacológicas

INTRODUCCIÓN

En los capítulos precedentes se han descrito los efectos de los fármacos de forma individual, es decir, cuando se administra exclusivamente ese fármaco.

Sin embargo, en la práctica es muy habitual utilizar asociaciones de fármacos, con el mismo o con distintos fines terapéuticos. Esta práctica está justificada en muchas ocasiones, pero con frecuencia genera problemas nuevos, derivados de las influencias que ciertos fármacos ejercen entre sí, lo que recibe el nombre de interacciones farmacológicas o medicamentosas.

Las interacciones farmacológicas, que probablemente son más frecuentes de lo que se cree, seguramente son las responsables de muchos de los efectos inesperados, atípicos o tóxicos que se observan en la práctica cuando se administran simultáneamente dos o más fármacos. También pueden explicar que un determinado fármaco sea más o menos eficaz de lo esperado.

Se conoce un gran número de interacciones farmacológicas, que se producen por diversos mecanismos, y se sospecha que hay muchas más todavía por conocer.

No todas las interacciones farmacológicas son negativas. En ocasiones se busca deliberadamente la asociación de dos o más fármacos porque la experiencia ha demostrado que su administración simultánea ofrece unos efectos más beneficiosos que si se administrasen de forma aislada.

Por lo tanto, lo ideal sería conocer con la mayor precisión posible las consecuencias derivadas de la administración simultánea de dos o más fármacos, para aprovechar las beneficiosas y evitar las perjudiciales. Sin embargo, esto es algo sumamente difícil, debido al enorme número de combinaciones farmacológicas que teóricamente se pueden realizar en la actualidad, y que de hecho se realizan en la práctica.

Hay motivos para pensar que, en general, la asociación de muchos fármacos produce más interacciones negativas que positivas. Portante, como norma general, se recomienda restringir las asociaciones de fármacos y, en todo caso, limitar el número de fármacos que se administran simultáneamente.

DEFINICIONES

Sumación

Se entiende por sumación la adición simple de las acciones individuales de dos fármacos que se administran con el mismo fin terapéutico.

Sinergia

Es la producción de un efecto superior al que sería de esperar por la sumación simple de los efectos individuales de dos fármacos que se administran conjuntamente con el mismo fin terapéutico. Muchos analgésicos son sinérgicos, y su administra-

ción simultánea produce un efecto analgésico superior al que sería de esperar por la sumación simple de sus efectos individuales. Este fenómeno también se produce con algunos antibióticos. Así, y en general, dos antibióticos bactericidas de distinto grupo, como un betalactámico y un aminoglucósido, presentan un efecto sinérgico.

Antagonismo

Consiste en el efecto contrario a la sinergia, es decir, la producción de un efecto final que es inferior al que sería de esperar por la sumación de los efectos individuales de dos fármacos que se administran con el mismo fin terapéutico. Por ejemplo, los antibióticos bactericidas y los bacteriostáticos son con frecuencia antagonistas, y no deben asociarse, porque el efecto terapéutico puede ser inferior al conseguido con cada uno de ellos de forma aislada.

Potenciación

Consiste en el aumento de los efectos de un fármaco, tanto terapéuticos como adversos, producido por la administración simultánea de otro u otros fármacos que se dan con un fin terapéutico distinto, por ejemplo, un antiinflamatorio, para tratar una artritis, y un anticoagulante, para evitar la trombosis sobre una válvula protésica.

Inhibición

Es el efecto contrario a la potenciación, es decir, la reducción (o, incluso, la anulación) de los efectos de un fármaco debido a la administración simultánea de otro fármaco que se da con un fin terapéutico distinto del primero.

MECANISMO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones directas físicas o químicas

Cuando dos fármacos se ponen en contacto directo entre sí, puede producirse entre ellos una reacción física o química que se traduzca en un aumento, una disminución o una modificación de sus acciones farmacológicas típicas.

Este tipo de interacción es, con frecuencia, útil en farmacología, ya que constituye el mecanismo de acción de los antídotos (véase el Cap. 66). Por

ejemplo, si la molécula de heparina se pone en contacto con la de protamina, se produce una reacción química entre ellas y la acción anticoagulante de la heparina queda anulada. De este modo se pueden contrarrestar los efectos de un exceso de heparina.

En otras ocasiones, el resultado de estas interacciones es negativo, al producirse una inhibición o anulación de los efectos que se esperaban de un fármaco.

Este tipo de interacciones es especialmente importante cuando los fármacos se ponen en contacto no en el interior del organismo, sino antes de ser administrados. Es lo que se conoce como incompatibilidad física. Muchos fármacos no pueden mezclarse en la misma jeringa o en la misma solución para aplicación intravenosa, ya que, además de inhibirse mutuamente, pueden producir precipitados, como consecuencia de reacciones fisicoquímicas entre ellos. Inyectar estos precipitados por vía intravenosa puede ser peligroso, ya que, al ser partículas grandes, pueden producir obstrucciones mecánicas en los vasos pulmonares u otras zonas.

Existen diversas tablas y esquemas en los que se indican estas incompatibilidades, que deben estar siempre a la vista y consultarse antes de mezclar dos o más fármacos en la misma solución o jeringa.

Algunos fármacos se adhieren físicamente a las paredes de cristal o plástico de los envases; en este caso, el efecto será menor del esperado, porque el paciente recibe una cantidad de fármaco inferior a la prevista. Por ejemplo, cuando se añade insulina a una solución glucosada o salina en envase de plástico, parte de ella se adhiere a las paredes del envase y del sistema de goteo, por lo que la cantidad total que recibe el paciente es inferior a la que se introdujo en el envase.

Interacciones relacionadas con la absorción intestinal

Cuando dos fármacos se administran simultáneamente por vía oral, puede producirse una interacción entre ellos en la luz intestinal, antes de absorberse. El resultado puede ser que uno de ellos, o los dos, no se absorba o se absorba menos. Si

esto ocurre, el efecto terapéutico esperado disminuye o no aparece, simplemente porque el fármaco, (o los fármacos), ni siquiera llega a penetrar en el organismo. Por ejemplo, si se administran simultáneamente por vía oral un anticoagulante y un barbitúrico, éste disminuye la absorción de aquél, y el efecto anticoagulante será menor del esperado.

Por otra parte, si un fármaco aumenta o disminuye la motilidad gástrica, puede producir, indirectamente, un aumento o una disminución en la absorción de otro fármaco que se administre simultáneamente. En este caso, no es conveniente administrarlos juntos.

En ocasiones, las interacciones en la luz intestinal son más complejas y tienen efectos aparentemente inesperados. Por ejemplo, algunos antibióticos reducen la flora intestinal y como consecuencia de ello la fuente natural de vitamina K disminuye. Si se administra uno de estos antibióticos y al mismo tiempo un cumarínico, el efecto de este último será mayor, es decir, producirá más anticoagulación de la esperada al encontrarse el organismo parcialmente carente de vitamina K.

Interacciones relacionadas con la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas

Muchos fármacos, sobre todo los de carácter ácido, se fijan en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, que actúa como transportadora. Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, por ejemplo, se fijan a la albúmina en una gran proporción: más del 90 % de la cantidad total del fármaco circula unido a la albúmina, y menos de un 10 % está libre en el plasma. La acción anticoagulante depende precisamente de esta fracción libre, que es la única que puede abandonar el espacio vascular. A medida que lo va haciendo, esta fracción libre se va reponiendo a expensas de la unida a la albúmina, de manera que la proporción entre una y otra sigue siendo aproximadamente la misma (90 y 10 %, respectivamente). Sin embargo, esta proporción se puede alterar si en el plasma aparece otro fármaco que compite con el anticoagulante por el lugar de fijación a la albúmina. Si este segundo fármaco tiene una afinidad por la albúmina

mayor que la del anticoagulante, lo desplaza de ella. La consecuencia es un aumento brusco de la fracción libre (activa) del anticoagulante (Fig. 68-1), lo que provoca un incremento del grado de anticoagulación. El paciente puede presentar entonces hemorragias sin haber variado la dosis del anticoagulante. Esto ocurre con los salicilatos y la mayoría de los AINE, cuando se administran al mismo tiempo que un cumarínico.

Interacciones relacionadas con los receptores

Como se ha señalado a lo largo del texto, muchos fármacos ejercen sus efectos mediante la estimulación de receptores situados en la superficie de las células. Sin embargo, los receptores celulares no siempre son específicos, y pueden ser estimulados por varios fármacos. En este caso, se pueden producir interacciones entre ellos, dependiendo de cuál tenga mayor afinidad por el receptor. En otros casos, los fármacos son capaces de bloquear determinados receptores, y por tanto impiden que actúen sobre esos receptores otros fármacos que deberían estimularlos. Por ejemplo, si se administra un betabloqueante, se impide el efecto beneficioso de un betaestimulante que se administre posteriormente.

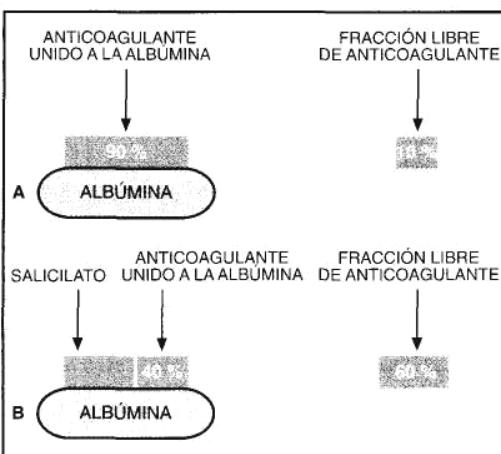


Fig. 68-1. Consecuencia de la administración de un salicilato a un paciente anticoagulado con cumarínicos. El salicilato tiene mayor afinidad por la albúmina que el cumarínico, y le «expulsa» en gran parte de ella, con lo que la fracción libre (activa) del cumarínico aumenta.

Interacciones relacionadas con el metabolismo de los fármacos

Algunos fármacos no se metabolizan en el organismo y se eliminan sin sufrir cambios. Otros, por el contrario, se metabolizan y sufren una serie de alteraciones: unos se fragmentan produciendo metabolitos, que habitualmente, aunque no siempre, son inactivos, y a otros se les acopla metabólicamente una molécula (p. ej., ácido glucurónico) que los inactiva. Este último proceso, que suele denominarse «desintoxicación», se realiza fundamentalmente en el hígado.

Tanto los metabolitos inactivos como los fármacos inactivados se eliminan posteriormente por el riñón, el hígado u otras vías.

En el primer proceso, de fragmentación de los fármacos, intervienen diversos sistemas enzimáticos. Otros fármacos que se administren simultáneamente pueden estimular o inhibir estos sistemas enzimáticos, y el resultado será una alteración del metabolismo del fármaco inicial, con sus posibles repercusiones clínicas.

Algunos fármacos son inductores enzimáticos, es decir, son capaces de aumentar la síntesis hepática de algunas enzimas, dependiendo de factores genéticos. Si alguna de estas enzimas interviene en el metabolismo de otro fármaco, es evidente que el primer fármaco alterará indirectamente el metabolismo del segundo, ya que éste se metabolizará más rápidamente y, por tanto, será menos eficaz de lo esperado (Fig. 68-2).

Por el contrario, otros fármacos reducen la síntesis de algunas enzimas. Si alguna de ellas interviene en el metabolismo de otro fármaco administrado con anterioridad, éste sufrirá un retraso en su metabolismo y, por tanto, un aumento de sus niveles plasmáticos, lo que puede producir fenómenos tóxicos si se sigue administrando en la misma dosis (Fig. 68-3).

Un ejemplo típico del primer caso son los barbitúricos y los anticoagulantes orales. Los barbitúricos actúan como inductores enzimáticos en el hígado, aumentando la producción de varios sistemas enzimáticos, entre ellos uno que interviene en la degradación del dicumarol. En consecuencia, el dicumarol se metaboliza más rápidamente, disminuye el grado de anticoagulación y se pueden producir trombosis o embolias. Recordemos que los barbitúricos también interactúan con los anticoagulantes orales en la absorción intestinal y disminuyen su efecto. Es decir, los barbitúricos y los anticoagulantes orales son un buen ejemplo de interacciones combinadas en distintos niveles. En ocasiones, los inductores enzimáticos no son fármacos clásicos, sino productos derivados de plantas y utilizados en la medicina alternativa. Por ejemplo, la planta *Hypericum perforatum*, o *herba de San Juan*, de presunto efecto antiesténico y antidepresivo, contiene una sustancia que produce un aumento de la síntesis hepática del sistema del citocromo P-450. En consecuencia, el metabolismo de todos los fármacos que sigan esta vía

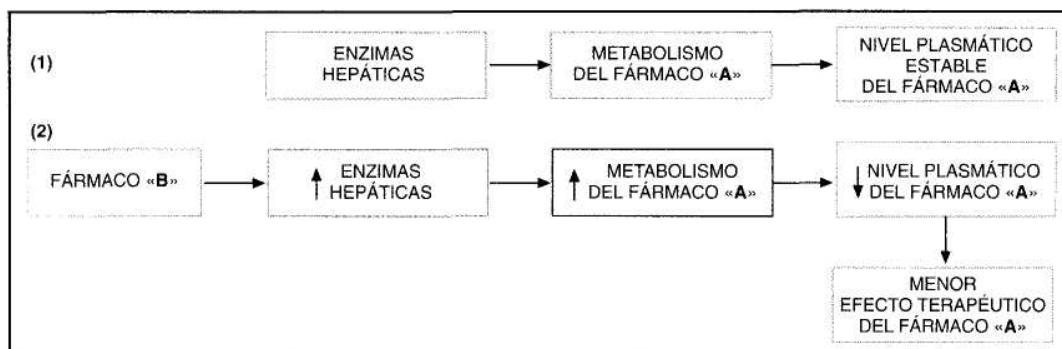


Fig. 68-2. Ejemplo de interacción por inducción enzimática: en este caso, un segundo fármaco ('B'), puede reducir el efecto terapéutico de un primer fármaco (A) al aumentar la síntesis hepática de las enzimas que intervienen en el metabolismo de este fármaco.

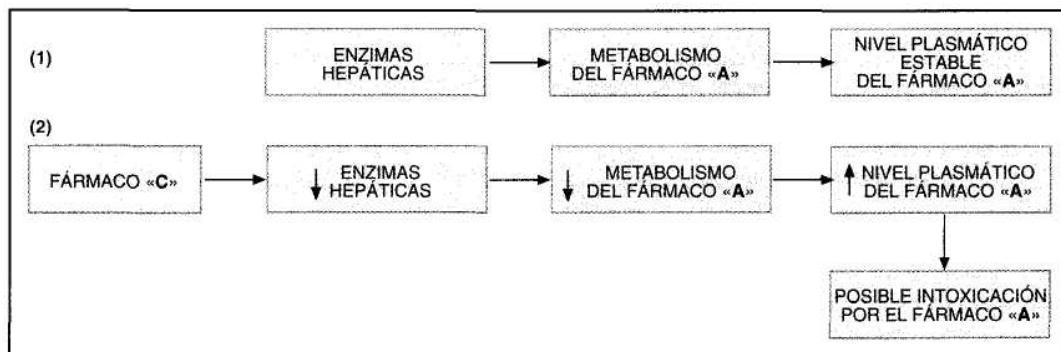


Fig. 68-3. El fenómeno contrario al de la Figura 66-2. En este caso, un segundo fármaco («C») puede inducir un aumento de los niveles plasmáticos del fármaco «A» si la síntesis de las enzimas hepáticas que metabolizan este fármaco se reduce, con el posible desarrollo de intoxicación.

se acelerará, los fármacos se degradarán más rápidamente y, por tanto, disminuirán sus efectos terapéuticos. Algunos de estos fármacos son los anticonvulsivos, la ciclosporina, los anticonceptivos hormonales, la digoxina, los fármacos antirretrovíricos, la teofilina y los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K. Otras plantas pueden tener efectos similares. El metabolismo de la teofilina también se puede alterar, como se ha indicado en el Capítulo 28, en los fumadores, ya que el humo del tabaco contiene una sustancia no identificada que aumenta la acción del sistema enzimático citado; en consecuencia, los fumadores deben recibir una dosis mayor de teofilina para conseguir los mismos efectos terapéuticos.

Un ejemplo del segundo caso lo constituye la administración simultánea de allopurinol y 6-mercaptopurina. La 6-mercaptopurina causa una gran destrucción celular con liberación de purinas, que se metabolizan por la xantinaoxidasa, produciéndose ácido úrico en grandes cantidades. Para evitar la hiperuricemia por esta causa, que puede causar insuficiencia renal, se administra simultáneamente allopurinol (véase el Cap. 57). Sin embargo, la 6-mercaptopurina se metaboliza también por medio de la xantinaoxidasa. Por consiguiente, en presencia de allopurinol, la 6-mercaptopurina se metaboliza menos que en condiciones normales, y puede alcanzar rápidamente niveles tóxicos. Para evitarlo, hay que reducir la dosis. Lo mismo sucede si se administran simultánea-

mente cisaprida y antibióticos macrólidos. Estos últimos inhiben la síntesis hepática de las enzimas del citocromo P-450, encargadas del metabolismo de la cisaprida. En consecuencia, aumentan los niveles de esta última y se pueden producir arritmias graves.

Este tipo de interacción metabólica es muy frecuente. Se conocen más de 200 casos de interacciones por fármacos capaces de alterar el metabolismo de otros, y se sospecha que existan muchas más.

Interacciones relativas a la eliminación de los fármacos

Como ya se ha indicado, muchos fármacos no se metabolizan en el interior del organismo, o se metabolizan produciendo metabolitos todavía activos. Las concentraciones plasmáticas y tisulares de estos fármacos y de sus metabolitos activos dependen del equilibrio entre aporte y eliminación. La disminución de los mecanismos de eliminación, permaneciendo fijo el aporte, aumenta las concentraciones plasmáticas y tisulares del fármaco, así como sus posibles metabolitos activos y, por tanto, las posibilidades de intoxicación.

La alteración de los procesos de eliminación puede deberse a otros fármacos que se administran simultáneamente, y puede producirse de forma directa o indirecta.

La alteración directa se produce cuando se administra un fármaco que se elimina sin metaboli-

zarse por el riñón, por ejemplo, digoxina, y al mismo tiempo otro que altere la función renal, por ejemplo, gentamicina. Esto producirá un retraso en la eliminación de la digoxina, que puede así alcanzar niveles tóxicos.

La alteración indirecta tiene lugar cuando la eliminación renal de un primer fármaco depende del grado de acidez de la orina. Si ésta se altera por la administración de un segundo fármaco, se modificará la eliminación renal del primero.

En resumen, existen numerosas pruebas de que la administración simultánea de dos o más fármacos puede causar la aparición de diversos fenómenos, unos deseables y otros adversos, por interacciones entre ellos.

Cuando estas interacciones se conocen, el tratamiento farmacológico puede mejorarse sustancialmente, en unos casos al utilizar las interacciones a nuestro favor, como en el caso de la sinergia, y en otros al modificar las dosis de un fármaco, en más o en menos, si resulta conveniente admi-

nistrar simultáneamente un segundo fármaco que va a alterar los efectos del primero.

Sin embargo, existen interacciones que todavía desconocemos y que pueden alterar profundamente los resultados de un tratamiento farmacológico.

Por esta razón, la recomendación general es no mezclar medicamentos, salvo que sea estrictamente imprescindible, o al menos intentar reducir el número de los que se administran simultáneamente. Cuantos más medicamentos reciba simultáneamente un paciente, mayores probabilidades habrá de que se produzca alguna interacción entre ellos, a menudo con consecuencias negativas.

Cuando un enfermo está recibiendo una mezcla de medicamentos y se observan fenómenos extraños o desconocidos para esos fármacos, una buena norma consiste en pensar que puede estar produciéndose alguna interacción entre ellos y estudiar la posibilidad de reducirlos. Existen textos específicos sobre interacciones farmacológicas (véase Bibliografía).

PUNTOS IMPORTANTES EN ENFERMERÍA

1.

La *polifarmacia* es a veces necesaria, pero dadas las muchas posibilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas peligrosas, lo mejor es no abusar de ella.

2.

Cuantos más fármacos reciba simultáneamente un enfermo, más probabilidades matemáticas habrá de que se produzcan reacciones adversas a causa de sus interacciones.

3.

Cuando un enfermo presenta reacciones atípicas durante un tratamiento farmacológico combinado, es muy probable que se deba a alguna interacción entre los fármacos que está recibiendo.

4.

Antes de mezclar dos o más fármacos en la misma jeringa o en el mismo suero, se debe consultar la tabla de in-

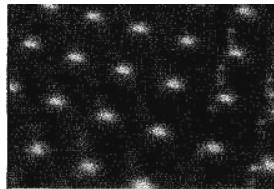
compatibilidades físicas, que debe estar siempre a la vista en los controles de enfermería.

5.

Conviene advertir a los enfermos anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (cumárnicos) que no tomen por su cuenta otros fármacos sin consultarlos previamente, especialmente salicilatos (aspirina).

Bibliografía general

- Asperheim MK. *Pharmacology. An introductory text.* Novena edición. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 2002.
- Castells S, Hernández M. *Farmacología en enfermería.* Harcourt, Madrid, 2001.
- Flórez J. *Farmacología humana.* Tercera edición. Masson. Barcelona, 1997.
- Gatford JD, Anderson RE. *Nursing Calculations.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sandford Guide to Antimicrobial Therapy.* Antimicrobial Therapy Inc. Vienna, 2000.
- Hardman. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Décima edición. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. *Pharmacology. A Nursing Process Approach.* WB Saunders Co, Philadelphia, 2000.
- Lehne RA. *Pharmacology for Nursing Care.* WB Saunders Co, Philadelphia, 1994.
- Malseed RT. *Pharmacology. Drug Therapy and Nursing Considerations.* Tercera edición. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1990.
- Olson J. *Clinical Pharmacology Made Ridiculously Simple.* MedMaster Inc., Miami, 1997.
- Rang. *Farmacología.* Cuarta edición. Harcourt, Madrid, 2000.
- Roach SS, Scherer JC. *Introductory Clinical Pharmacology.* Sexta edición. JB Lippincott Co, Philadelphia, 2000.
- Pocket Guide to Drug Dosages.* Springhouse Co, Pennsylvania, 1998.
- Stokley IH. *Interacciones farmacológicas.* Pharma Editores, Barcelona, 2004.
- Taylor M, Reide P. *Lo esencial en Farmacología.* Harcourt Brace, Madrid, 1999.
- Trounce J. *Clinical Pharmacology for Nurses.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
- Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R, Cadavid I. *Farmacología fundamental.* McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003.
- Velasco A. *Farmacología clínica y terapéutica médica.* McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2004.



Índice analítico

- Abacavir (Ziagen®), 364, 393, 396
Abciximab (Reopro®), 247
Aborto séptico, tratamiento antibiótico, 355
Absorción de fármacos, 4
Acamprosato (Campral®), 156
Acarbosa (Glucobay®), 297
Acatisia, 132
Acebutolol (Sectral®), 67, 68, 69, 181, 190
Acedilidina (Glaucostat®), 453
Acetclofenaco (Airtal®), 410
Acenocumarol (Sintrom®), 238
Acetaminofeno. *Véase* Paracetamol
Acetazolamida (Diamox®, Edemox®), 454
Acetylcoleína (Fluimucil Antídoto 20%®), 225, 470
Acetilcolina, 45, 50, 112
Acetilcolinesterasa, 50
Acetilsalicilato de lisina (Inyesprin®, Solusprin®), 90, 92
Acetilsalicílico, ácido (Aspirina®, Adiro®), 246, 221
Acexamato de cinc (Copinal®), 261, 221
Aciclovir (Aciclovir®, Zovirax®), 364, 392, 393, 447, 453
Ácido
 acético, 456
 acetilsalicílico (Aspirina®, Adiro®), 89, 90, 91, 185, 221, 246
 algínico, 260
 aminosalicílico, 265
 ascórbico. *Véase* Vitamina C
 benzoico, 448
 cis-retinoico. *Véase* Tsotretinoína
 cromoglícico, 452
 epsilon-aminocaproico (Caproamin®), 246
 etacrínico (Edecrín®), 332, 333
 etidrónico (Difosgen®), 286
 fólico (Acfol®), 231, 463
 folínico (Lederfolin®), 437, 470
 fusídico (Fucidine®), 453
 gammahidroxibutírico, 154
 gamma-aminobutírico, 136
 nicotínico (Ácido Nicotínico®), 202, 462
 nalidíxico (Ácido Nalidíxico®), 361, 373, 376
 oxolínico (Orbiox®), 361, 373, 376
 paraaminosalicílico, 363, 385
 pipemídico (Urisan®), 361, 373, 376
 quenodesoxicólico (Quenobilan®), 265
 retinoico. *Véase* Tretinofna
 salicílico, 448
 tranexámico (Amchafibrin®), 246
 ursodesoxicólico (Ursobilane®), 265
 valproico (Depakine®), 122, 123
 zoledrónico (Zometa®), 287
Acné, 448
ACTH, 276, 301
Activador del plasminógeno tisular (rTPA®). *Véase* Alteplasa
Actividad intrínseca, 12, 45
Adalimumab (Humira®), 413
Adenosina (Adenocor⁰), 174
Adicción, 148, 153, 156
 a barbitúricos, 153
 y dependencia, 14

- Administración de fármacos, 23
 en dosis repetidas, 9
 en dosis única, 9
 en perfusión continua, 10
 Adrenalina o epinefrina (Adrenalina®), 59, 60, 109
 Adrenérgicos, en oftalmología, 452, 454
 Adriamicina. Véase Doxorrubicina
 Agar-agar (Algaten®), 264
 Agonistas, 12
 dopaminérgicos, 112
 Agua oxigenada. Véase Peróxido de oxígeno
 AINE. Véase Antiinflamatorios no esteroideos
 Alantamina (Reminyl®), 128
 Albendazol (Eskazole®), 364, 403
 Albúmina humana, 337
 Alcohol(es), 405
 etílico, 155, 471
 polivinílico, 454
 síndrome de abstinencia, 155
 Alendronato (Fosamax®), 286
 Alemtuzumab (Mabcampath®), 436
 Alergia, 14
 Alfa-1-antitripsina, 225
 Alfabloqueantes, 66
 adrenérgicos, 193, 198, 203, 210, 312
 Alfacalcidol (Alfacalcidol Juventus®), 465
 Alfametildopa o metildopa (Aldomet®), 191, 195
 Alfentanilo (Limifen®), 105
 Algestona, 321
 Alizaprida (Liticum®), 256
 Almagato (Almax®), 260
 Almotriptan (Almogran®), 127
 Aloprurinol (Zyloric®), 414
 Alprazolam (Trankimazin®), 99, 136
 Alquilantes, 436
 Alquitranes, 446, 436
 Alteplasa o rTPA (Actilyse®), 185
 Alucinógenos, 154
 Aluminio
 cloruro, 449
 hidróxido (Maalox®), 224
 sulfato, 449
 Amanita muscaria, 50
 Amantadina (Amantadina®), 113, 114, 393, 364, 394
 Ambroxol (Mucosan®), 225
 Amebiasis, tratamiento, 401
 Ametopterina. Véase Metotrexato
 Amikacina (Biclin®), 361, 372, 373, 385
 Amilorida (Modamide®) 333 334
 + hidroclorotiazida (Ameride®), 190, 333
 Amineptina (Survector®), 143
 Aminfenoles, 362
 Aminofilina (Eufilina®), 219
 Aminoglucósidos, 361, 372
 dosificación, e insuficiencia renal, 374
 efecto
 dosis dependiente, 375
 postantibiótico, 375
 Aminoglutetimida (Orimeten®), 308
 Amiodarona (Trangorex®), 173
 Amisulprida (Solían®), 131
 Amitriptilina (Tryptizol®), 143
 Amlodipino (Norvas®), 185, 190
 Amoxapina (Demolox®), 143
 Amoxicilina (Clamoxyl®), 368, 360, 367
 + ácido clavulánico (Augmentine®), 360, 367, 368
 + probenecid (Blenox®), 360, 367, 368
 Ampicilina (Britapen®), 360, 367, 368
 + sulbactam (Unasyn®), 360, 367
 Amprenavir (Agenerase®), 364, 396
 Amrinona (Wincoram®), 165, 211
 Amsacrina (Amsacrina®), 436
 Anabolizantes, 311
 Anakinra (Kineret®), 413
 Analépticos respiratorios, 126
 Analgésicos
 narcóticos, 82
 no narcóticos, 89
 Análogos
 nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, 393, 395, 396
 de prostaglandinas, 454
 Anastrozol (Aramidex®), 277
Ancylostoma duodenale, tratamiento, 402
 Andrógenos, 310
 Androstenediona, 311
 Anemia
 ferropénica, 229
 perniciosa, 231
 Anestesia
 epidural, 110
 general
 despertar y vigilancia postanestésica, 102, 108
 técnicas de mantenimiento, 106, 108

- local, 109
- técnicas, 109
 - en oftalmología, 453
 - raquídea, 110
 - regional intravenosa, 110
- Anestésicos
 - inhalatorios, 102
 - intravenosos, 104
 - locales, 109
- Aneurina. *Véase* Vitamina B,
- Anfetamina (Centramina®), 125
 - adicción, 153
 - derivados, 154
- Anfotericina B (Fungizona®), 387, 389, 363
 - complejo lipídico, 390
 - encapsulada en liposomas, 390
 - forma lipídica (Abelcet®), 389, 363
 - en formulaciones lipídicas, 390
 - liposomal (Ambisome®), 389, 390, 363
- Angina o angor, 177
 - clasificación, 179
- Anhidrasa carbónica, inhibidores, 454
- Anisakis simplex*, tratamiento, 403
- Anorexígenos, 126
- Ansiolíticos, 98, 135
 - adicción, 153
- Antagonismo entre fármacos, 482
- Antagonistas, 12
 - de benzodiacepinas, 138
 - del bloqueo no depolarizante, 78
 - del calcio, 189, 194, 203, 255
 - colinérgicos, 54. *Véase* Anticolinérgicos
 - de mórficos, 87
 - de los opiáceos, 125
 - de relajantes musculares, 51, 52
 - de tóxicos, 472
 - de la vitamina K, 238
- Antiácidos, 260
- Antiangrantes plaquetarios, 246
- Antiandrógenos, 311
- Antianémicos, 229
- Antianginosos, 177
- Antiarritmicos, 167
- Antiasmáticos, 215
- Antibióticos
 - bactericidas, 347, 360, 372
 - bacteriostáticos, 347, 362, 379
 - cambio, 358
- clasificación, 360, 361, 362, 363, 364
- conceptos generales, 347
- dosis-dependiente, 357
- dosificación, 352
- duración del tratamiento, 358
- espectro, 348
- frente a estafilococo resistente a meticilina, 376
- indicaciones, 348
- mecanismo de acción, 347
- normas para su uso, 348
- resistencias, 358
- selección
 - y asociación, 351
 - según el germen, 352, 353
- tiempo-dependiente, 357
- tratamiento
 - empírico, 351
 - específico, 351
- Anticalvicie, fármacos, 449
- Anticerumen, agentes, 457
- Anticoagulantes, 233
- Anticolinérgicos. *Véase también* Parasimpaticolíticos y Antagonistas colinérgicos
 - en el asma, 220
 - bronquial, 220
 - en dermatología, 447
 - en la enfermedad de Parkinson, 114
 - en oftalmología, 452, 453
 - en úlcera péptica, 259
- Anticolinesterasas
 - irreversibles, 52
 - reversibles, 50
- Anticonceptivos hormonales (*véase Cuadro 44.2*), 316, 318
- Anticonvulsivantes, 116, 121
 - en geriatría, 476
 - niveles terapéuticos, 121
- Anticuerpos
 - antidigoxina, 470
 - monoclonales, 413, 437
- Antidepresivos, 140
 - en geriatría, 477
- Antidiabéticos orales, 296
 - en geriatría, 477
- Antidiarreicos, 263
- Antídotos, 469
- Antieméticos, 255
- Antiepilépticos. *Véase* Anticonvulsivantes

- Antiestrógenos, 317
 Antifibrinolíticos, 246
 Antifíngicos, 363, 387
 en dermatología, 447
 Antiglaucoma, fármacos, 453
 Antigotosos, 413, 413
 Antihelmínticos, 402, 364
 Antihipertensivos, 187
 en geriatría, 476
 Antihistamínicos, 256, 416, 452, 457
 Antiinflamatorios no esteroideos, 221, 409, 221, 409
 Antiinsulina, fármacos, 296
 Antimaláricos. Véase Antipalúdicos
 Antimetabolitos, 436, 437
 Antimicrobianos, conceptos generales, 347
 Antimigrañosos, 126
 Antipalúdicos, 363
 Antiparasitarios, 398
 Antiparkinsonianos, 111
 en geriatría, 476
 Antiprogestágenos, 318
 Antiprotozoarios, 363, 401
 Antipruriginosos, 449
 Antipsicóticos. Véase Neurolépticos
 Antipsoriásicos, 446
 Antirretrovíricos, 394, 364
 Antiseborreicos, 449
 Antisépticos, 405
 Antitérmicos, 89
 Antitiroideos, 283
 Antitranspirantes, 449
 Antitrombina (Kybernin®), 249
 Antitusígenos, 224
 Antiulcerosos, 258
 Antiverrugas, 448
 Antivíricos, 364, 392
 Apetito, estimulantes, 417
 Apomorfina, 82, 113, 256
 Aporte de oxígeno, 177, 207
 Aprocionidina (Diopine®), 454
 Ardeparina, 235
 Argatroban, 238
 Arginina-vasopresina. Véase Hormona antidiurética
 Aromatasa
 inhibidores, 317
 de reperfusión, 246
 Arritmias, 14
 intervenciones no farmacológicas, 176
 mecanismo de producción, 168
 tratamiento, 172
 Arteriolodilatadores, 209
 Artrópodos, 404
 Ascaris lumbricoides, tratamiento, 402
 Asma, 215
 esquemas de tratamiento, 222
 inhaladores, 220
 simpaticomiméticos en el, 217
 Asparraginasa (Leucogen®), 436
 Aspergilosis, tratamiento, 388
 Aspirina. Véase Ácido acetilsalicílico
 Astemizol, 418
 Atenolol (Tenormin®), 68, 69, 181, 190
 Atorvastatina (Cardyl®), 202
 Atosiban (Tractocile®), 327
 Atovacuona (Wellbone®), 363, 399
 Atracurio (Tracrium®), 77
 Atropina (Atropina®), 54, 55, 107, 154, 175, 470
 Auranofina (Ridaura®), 412
 Aurotiomalato sódico (Miocrin®), 412
 Azatadina (Lergocil®), 417
 Azatioprina (Imurel®), 420
 Azelastina (Afluon®), 417
 Azitromicina (Zitromax®), 381, 362, 380
 Azoles, 363, 390
 Aztreonam (Azactam®), 361, 367, 371
 Azul de metileno, 470
 Bacampicilina (Penglobe®), 360, 367, 368
 Bacitracina, 361, 373, 376
 Bactericidas, 347, 360, 372
 Bacteriostáticos, 347, 363
 Balsámicos, 224
 Bambuterol (Bambee®), 218
 Barbitúricos, 98
 Barnidipino (Libradin®), 190
 Bases
 dermatológicas, 445
 oftalmológicas, 452
 óticas, 456
 rinológicas, 457
 Basiliximab (Simulect®), 422
 Beclometasona (Beclo-Asma®), 217, 303, 217, 303

- Bemiparina (Hibor®), 235
 Benazepil (Cibacen®), 190, 194
 Bencilpenicilina. Véase Penicilina G
 Benserazida, 112
 Bentazepam, 98
 Benzalconio, cloruro (Armil®), 406, 450
 Benzbromarona (Urinorm®), 414
 Benziodarona (Dilafurane®), 414
 Benzodiacepinas, 98, 135
 Benzoilo, peróxido (Panoxyll®), 448
 Benzotropina (Cogentin®), 56, 114
 Betaadrenérgicos, 179
 Betabloqueantes, 67, 173, 179, 180, 182, 189, 203,
 221, 284, 454
 en hipertensión, 193
 en insuficiencia cardíaca, 209
 Betaestimulantes, 217
 adrenérgicos, 175
 Betalactámicos, antibióticos, 360
 Betametasona (Celestone®, Diproderm®), 302, 447
 Betanecol (Myo-Hermes®), 50, 255
 Betaxolol (Betoptic®), 454
 Betazepam (Tiadepona®), 99
 Bexaroteno (Targretin®), 436
 Bezafibrato (Euliptol®), 202
 Bicalutamida (Casodex®), 311
 Bicarbonato sódico, 339
 Bifonazol (Mycospor®), 363, 389, 390, 448
 Biguanidas, 296, 296
 Biniñbrato (Biniwas®), 202
 Biotransformación, 7
 Biperideno (Akineton⁸), 56, 114
 Bisacodilo (Dulco Laxo®), 265
 Bismuto
 subcitrato (Gastrodenol®), 260
 subsalicilato, 263
 Bisoprolol (Emconcor®), 68, 69, 121, 190
 Bitnionol (Bitin®), 364, 403
 Blefaritis, tratamiento antibiótico, 355
 Bleomicina (Bleomicina®), 437
 Bloqueantes
 adrenérgicos, 66
 de los canales del calcio, 183, 189, 194
 de receptores
 alfa, 66
 ATI de la angiotensina II, 194
 beta, 67
 Bloqueo anestésico de nervios, 109
 Boldo (Boldosal®), 265
 Botrizolam, 98
 Bradiarritmias, 175
 Bradicardia, 52
 Bretilio (Bretilate®), 174
 Brinzolamida (Azopt®), 454
 Brivudina (Nervinex®), 393, 364
 Brofaromina, 143
 Bromazepam (Lexatin®), 100, 136
 Bromhexina (Bisolvon®), 225
 Bromocriptina (Parlodel®), 113, 114, 280
 Bromuros, 153
 Broncodilatadores, 217
 Broncoespasmo, tratamiento, 63
 Bronquitis, tratamiento antibiótico, 356
 Brotizolam (Sintonal®), 99
 Budesonida (Pulmicort®), 265, 217, 303
 Bumetanida (Fordiurán®), 333
 Bupivacaína (Svedocain®), 109
 Buprenorfina (Buprex®), 83, 86
 Buserelina (Suprefact®), 279
 Buspirona (Buspar®), 138
 Busulfano (Busulfan®), 436
 Butirofenonas, 131, 132
 Cabergolina (Dostinex®), 280
 Cafeína, 125
 Calamina, 450
 Calcifediol (Hidroferol®), 465
 Calcio, 286, 340
 carbonato, 260
 cloruro, 340
 gluconato, 340
 Calcioantagonistas. Véase Bloqueantes, de los canales del calcio
 Calcipotriol (Daivonex®), 446
 Calcitonina (Calcitonina®), 285, 286
 Calcitriol (Rocaltrol®), 464, 463
 Cálculo
 de dosis, 33
 de ritmo de goteo, 34
 Candesartán (Atacand®), 190
Candida, 387
 Candidiasis, tratamiento, 388
 Cannabis, 152
 Canreonato (Soludactone®), 333
 Caolín, 263

- Capecitabina (Xeloda®), 436
 Capreomicina (Capastat®), 363
 Captopril (Capoten®), 190, 193, 194, 198, 210
 Carbamazepina (Tegretol®), 119, 120, 121, 122, 143
 Carbapenemes, 371
 Carbidopa, 112
 Carbimazol (Neo-Carbimazole®), 284
 Carbón activado (Ultra-Absorb®), 469
 Carboplatino (Paraplatin®), 436
 Carboprost, 326
 Cardiopatía isquémica, 177
 Cardioversión, 176
 Carmustina (Nitrourean®), 436
 Carvedilol (Coropres®), 67, 68, 69, 181, 190, 193
 Cascara sagrada, 265
 Caspofungina (Cancidas®), 389, 363, 391
Cassia angustifolia (Pruña®), 265
 Catecolaminas, 58, 217
 Cefaclor (Ceclor®), 361, 367, 370
 Cefadroxilo, 370
 Cefalexina (Keflорidona®), 360, 367, 370
 Cefalosporinas, 360, 369, 370, 371
 Cefalotina (Keflin®), 360, 367, 370
 Cefamandol (Mandokel®), 360, 367, 370
 Cefamicinas, 360
 Cefapirina (Brisfirina®), 360, 367, 370
 Cefazolina (Kefol®), 360, 367, 370
 Cefepima (Maxipime®), 361, 367, 371
 Cefixima (Denvar®), 361, 367, 370
 Cefminox (Alteporina®), 360, 367, 370
 Cefonicida (Monocid®), 360, 367, 370
 Cefoperazona (Cefobid®), 361, 367, 370
 Cefotaxima (Primafén®), 361, 367, 370
 Cefoxitina (Mefoxitin®), 360, 367, 370
 Cefpiroma (Metrán®), 361, 367, 371
 Cefpodoxima-proxetilo (Otreon®), 361, 367, 370
 Cefprozilo (Arzimol®), 361, 367, 370
 Cefradina (Velocef®), 360, 367, 370
 Cefradoxilo (Cefradoxilo®), 360, 367
 Ceftazidima (Fortam®), 361, 367, 370
 Cefributeno (Biocef®), 361, 367, 370
 Ceftrizoxima (Cefizox®), 361, 367
 Ceftriaxona (Rocefalin®), 361, 367, 370
 Cefuroxima (Curoxima®), 360, 367, 370
 acetilo (Zinnat®), 361, 367, 370
 Celecoxib (Celebrex®), 410, 411
 Celiprolol (Cardem®), 67, 68, 69, 181, 190
 Celulitis, tratamiento antibiótico, 356
 Cestodos, gusanos, tratamiento, 402
 Cetirizina (Alerlisin®), 417
 Cetoacidosis diabética, 289
 Cetrimida (Cetavlon®), 406
 Cetrorelix (Cetrocide®), 279
 Cianocobalamina. Véase Vitamina B₁₂
 Cicatrizantes, 449
 Ciclizina, 256
 Ciclofosfamida (Genoxal®), 421, 436
 Ciclopentolato (Cicloplégico Colircusi®), 55
 Ciclopiroxolamina (Ciclochem®), 448
 Cicloplégicos, 451
 Cicloserina (Cicloserina®), 363, 385
 Ciclosporina (Sandimmun®), 420
 Cidofovir (Vistide®), 364, 351, 393, 394
 Cilazapril (Inhibace®, Inocar®), 162, 165, 190, 194
 Cimetidina (Tagamet®), 259
 Cinc, óxido, 449
 Cinetosis, 417
 Cinitaprida (Cidine®), 256
 Ciprofloxacino (Baycip®), 361, 373, 385
 Ciproheptadina (Periactin®), 417
 Ciproterona (Androcur®), 311
 Circonilo, cloruro, 449
 Cisaprida (Arcasin®, Fisiogastrol®), 256
 Cisatracurio (Nimbex®), 77, 107
 Cisplatino (Neoplatin®, Placis®), 436
 Cistitis, tratamiento antibiótico, 355
 Citalopram (Prisdal®), 143
 Citarabina (Citarabina®), 436
 Citocromo P-450, 7
 Citomegalovirus, tratamiento, 393
 Citostáticos, 433, 473
 extravasación, 439, 440
 Claritromicina (Klacid®), 362, 380, 381
Claviceps purpurea. Véase Cornezuelo del centeno
 Cleboprida (Cleboril®), 256
 Clindamicina (Dalacin®), 362, 380, 381
 Clobazam (Novafrén®), 100
 Clodronato disódico (Mebonat®), 286
 Clofamicina (Lampren®), 363, 386
 Clometiazol (Distraneurine®), 99, 155
 Clomifeno (Clomifen®), 317
 Clomipramina (Anafranil®), 143
 Clonazepam (Rivotril®), 100, 119, 120, 122, 123
 Clonidina (Catapresán®), 191, 195
 Clopidogrel (Iscover®), 185, 247

- Cloracepato (Tranxilium®), 98, 136
 Cloramucilo (Leukeran®), 436
 Cloramina (Clorina®), 406
 Cloranfenicol (Chloromicetin®), 362, 379, 381, 473
 Clorazepato (Tranxilium®), 100
 Clordiazepóxido (Huberplex®), 98, 100
 Clorfeniramina, 457
 Clorhexidina (Hibiscrub®, Hibitane®), 405
 Cloro, 406
 Cloroquina (Resochin®), 363, 399, 412
 Clorotriานiseno (Tace®), 315
 Cloroxilenol, 406
 Clorpromazina (Largactil®), 131
 Clortaldiona (Higrotona®), 189, 190, 333
 Cloruro
 de benzalconio, 449
 calcico, 161, 165, 340
 potásico, 340
 Clotiapina (Etumina®), 131
 Clotiazepam (Distensán®), 99
 Clotrimazol (Canestén®), 363, 389, 390, 448
 Cloxacilina (Orbenin®), 360, 367, 369
 Clozapina (Leponex®), 131
 Cocaína, 109, 152
 Codeína (Codeisán⁸), 83, 85, 149, 224
 Colchicina (Colchicine®), 413
 Colecalciferol (Actifral D3®), 464
 Colecistitis, tratamiento antibiótico, 354
 Colesterol plasmático, 200
 recomendaciones, niveles óptimos, 201
 Colestipol (Colestid®), 202, 201
 Colestiramina (Resincolestiramina®), 202, 201
 Colina, teofilitinato, 219
 Colinérgicos, Véase Parasimpáticomiméticos en glaucoma, 453
 Colirios, 451
 Colistina (Colimicina®), 361, 373, 376
 Colitis pseudomembranosa, tratamiento antibiótico, 354
 Coloides
 artificiales, 337
 naturales, 337
 Concentrado
 de hematíes, 337
 de plaquetas, 337
 Condroitín sulfato (Condrosuf®), 413
 Conjuntivitis, tratamiento antibiótico, 355
 Contractilidad miocárdica, 205
 Convulsiones, 95, 96
 Copolímero, 127
 Cornezuelo del centeno, 280, 326
 Corticoides, 300, 452, 457
 en dermatología, 447
 Corticotropina. Véase ACTH
 Cortisol. Véase Hidrocortisona
 Cotrimoxazol o trimetoprima-sulfametoazol (Septrin®), 362, 373, 377, 401
 CRH, 276
 Criptococosis, tratamiento, 388
 Crisis
 colinérgica, 52
 convulsivas tónico-clónicas, 118
 epilépticas, 116, 117
 hipertensiva, tratamiento, 196, 199
 miasténica, 51
 Cromoglicato disódico (Intal®), 216, 457
 Cromonas, 457
 Cumarínicos, 238
 Cura oclusiva con corticoides, 446
 Curarizantes. Véase Relajantes musculares no despolarizantes
- Daclizumab, 423
 Dactinomicina, 436
 Dalteparina (Fragmin®), 235
 Danazol (Danatrol®), 278
 Dantroleno, 132
 Dapsona (Sulfona®), 363, 386
 Daunomicina. Véase Daunorrubricina
 Daunorrubricina (Daunoblastina®), 437
 Deferoxamina (Desferin®), 470
 Dehidrobenzoperidol (DBP®) o droperidol (Dehidrobenzoperidol®), 105, 107, 131
 Delavirdina (Rescriptor®), 364, 393
 Demanda de oxígeno, 177, 207
 Demeclociclina (Ledermycin®), 362, 379, 381
 Dependencia y adicción, 14
 Depresión, 140
 Depuración extrarrenal, 8
 Dermatofitosis, tratamiento, 388
 Descongestionantes nasales, 64, 457
 Desfibrilación, 176
 Desfibrilador implantable, 176
 Desflurano (Suprane®), 103

- Desinfectantes, 405
 Desirudina (Revasc®), 238
 Desmopresina (Minurin®), 274
 Desodorantes, 449
 Desogestrel, 320
 Desoxicortona (Cortiron®), 301
 Desoximetasona (Flubason®), 447
 Detaxtrano (Dexide®), 201, 202
 Dexametasona (Decadran®), 302
 Dexclorfeniramina (Polaramine®), 416
 Dexketoprofreno (Enantyum®), 93
 Dextrano (Macrodex®, Rheomacrodex®), 337, 338
 Dextranómero (Debrisan®), 449
 Dextrometorfano (Romilar®), 224
 Dextropropoxifeno (Darvon®), 83, 86
 Dextrosa(s)
 al 5%, solución, 339, 340
 + salino 0.2% (glucohiposalino), 339
 + salino 0.9% (glucosalino), 339
 hipertónicas, solución, 339, 340
 Diabetes
 esteroidea, 306
 insípida, 274
 mellitus, 289
 Diacetilmorfina. *Véase* Heroína
 Diagnóstico enfermero, 21, 29
 Diarrea del viajero, 349
 Diazepam (Valium®), 98, 100, 104, 119, 136
 Diazóxido (Hyperstat®), 197, 198, 296
 Diclofenaco (Voltaren®), 410
 Didanosina (Videx®), 364, 393, 396
 Didesoxicitidina o zalcitabina (DDC®, Hinid®),
 364, 393, 396
 Dietilcarbamacina (Hetzaran®), 364
 Dietilcarbazina, 403
 Dietilestilbeno (Honvan®), 317
 Dietilestilbestrol, 315, 317
 Difenhidramina (Benadryl®), 417
 Difenilhidantoína o fenitoína (Epanutín®, Feni-
 toína, Nesidantoína®), 120, 121, 122, 171
 Difenoxilato (Protector®), 82, 263
 Difilina, 219
 Diflunisal (Dolobid®), 90, 92
 Difosfonatos, 286, 287
 Digital, 161
 Digoxina (Lanacordin®), 161, 175, 209, 211, 476
 en las arritmias, 162
 contraindicaciones y efectos adversos, 163
 indicaciones, 162
 en la insuficiencia cardíaca, 161
 Dihidrocodeína (Contugesic®), 224
 Dihidroergotamina (Tonopan®), 126, 326
 Dihidroergotoxina (Hydergina®), 326
 Dihidropiridinas, 185, 195
 Dihidrotestosterona, 310
 Diltiazem (Diltiazem®, Masdil®), 174, 180, 184,
 190, 195
 Dilución de soluciones, 34
 Dimenhidrínato (Biodramina®), 256, 417
 Dimercaprol, 470
 Dimetindeno (Fenistil tópico®), 449
 Dinitrato de isosorbida (Iso Lacer®), 181
 Dinoprostona (Gravidex®), 326
 Dipiridamol (Persantin®), 247
 Dipirona o metamizol (Nolotil®, Neomelurina®),
 55, 90, 92
 Dipivefrina (Glaudrops®), 454
 Discinesia tardía, 132
 Disfunción cardíaca
 diastólica, 208
 sistólica, 208
 Dislépticos, 152
 Disulfiram (Antabus®), 155, 296
 Diuréticos, 203, 209, 331
 que actúan en túbulo distal, 333
 ahorradores de potasio, 334
 del asa de Henle, 332
 en geriatría, 476
 en la hipertensión, 191
 osmóticos, 331
 Diverticulitis, tratamiento antibiótico, 354
 Dobutamina (Dobutrex®), 59, 60, 63, 209, 211, 212
 Docetaxel, 436
 Docusato sódico (Tirolaxo®), 265
 Domperidona (Motilium®), 255
 Donezepilo (Aricept®), 128
 L-Dopa. *Véase* Levodopa
 Dopamina (Dopamina®), 59, 60, 62, 111, 209, 211,
 212
 Dornasa alfa (Pulmozyme®), 225
 Dorzolamida (Trusopt®), 454
 Doxapram (Docatone®), 126
 Doxazosina (Cardurán®), 190, 193, 210
 Doxepina (Sinequan®), 143
 Doxiciclina (Vibracina®, Vibravenosa®), 362, 379,
 381, 399

- Doxilamina (Dormidina®), 100
 Doxorrubicina (Farmiblastina®), 436
 Drogas de abuso, 148
 inhaladas, 156
 Droperidol. Véase Dehidrobenzoperidol
- Ebastil®, 417
 Ectoparasiticidas, 364
 Edetato disódico (Complecal®), 470
 Edrofonio (Anticude®, Tensilon®), 52, 470
 EDTA calcio-sódico, 470
 Efavirenz (Sustiva®), 364, 393, 396
 de los fármacos, 23
 primer paso, 4
 del sistema nervioso autónomo, 49
 Efedrina (Efedrina®), 59
 seudoefedrina, 63
 Elcatonina (Carbicalcin®), 286
 Eliminación de fármacos, 7
 Embarazo, farmacología, 476
 Eméticos, 256
 Enalapril (Renitec®), 190, 193, 194, 197, 198, 333, 334
 Endocarditis, tratamiento antibiótico, 355
 Enfermedad(es)
 de Addison, 302
 autoinmunitarias, 419
 de Alzheimer, 127
 de Crohn, 265, 303
 deParkinson, 111, 280
 Enoxacino (Almitil®), 361, 373
 Enoxaparina (Clexane®), 235
 Entacapona (Comtán®), 114
Enterobius vermicularis, oxiuros, 402
 Epilepsia, 116
 Epinefrina. Véase Adrenalina
 Epirrubicina (Farmorubicina®), 437
 Eprosartán (Tevetens*), 190
 Eptifibatida (Integrelin®), 247
 Ergobasina, 326
 ocalciferol, 464
 Ergometrina. Véase Ergobasina
 Ergonovina. Véase Ergobasina
 Ergotamina (Cafergot®), 126, 326
 Ergotoxina, 326
 Eritromicina (Pantomicina®), 362, 380, 381
 Eritropoyetina
 alfa (Epopen®), 250
 beta (Neorecormon®), 250
 Ertapenem (Invanz®), 361, 367, 371
 Escabiosis o sarna, 40
 Esclerosis
 lateral amiotrófica, 127
 múltiple, 127
 Escopolamina (Escopolamina®), 54, 55, 107
 más dipirona (Buscapina Compositum®), 55
 Escorbuto, 463, 463
 Eserina o fisostigmina (Anticholium®), 52
 Esmolol (Brevibloc®), 68, 69, 193, 197
 Esomeprazol, 260
 Espectinomicina, 375
 Espectro antimicrobiano, comparación, 365
 Espiramicina (Rovamycine®), 362, 380, 381
 Espirapril (Renormax®), 190, 194
 Espironolactona (Aldactone, Soludactone®), 190, 333, 334
 Esquizofrenia, 130
 Estado
 asmático, 222
 epiléptico, 118
 Estatinas, 202
 Estavudina (Zerit®), 364, 393, 396
 Esteroides, 300
 Estibogluconato (Pentostan®), 364, 401
 Estimulación vagal, 176
 Estimulantes del útero, 325
 Estradiol (Progynon®), 314
 Estramustina (Estracyt®), 436
 Estreptocinasa (Kabikinase®), 185, 245
 Estreptomicina (Estreptomicina®), 361, 373, 375, 384
 Estreptozotocina, 296
 Estriol (Ovestinon®), 314
 Estrógenos, 314
 Estrona, 314
 Etambutol (Myambutol®), 362
 Etanercept (Enbrel®), 413
 Etanol. Véase Alcohol etílico
 Etidronato (Osteum®), 286
 Etilnilestradiol, 314
 Etionamida (Trecator®), 363, 385
 Etomidato (Hypnomidate®), 105, 119
 Etonogestrel (Implanon®), 322
 Etopósido (Lastet®), 437

- Etosuximida (Zarontin®), 120, 122, 123
 Everolimus, 421
 Expectorantes, 225
 Ezetimibe, 202
- Factor(es)
 antianémicos, 229
 antineurítico. *Véase* Vitamina B₁
 de la coagulación, 249
 estimulantes
 de la eritropoyesis, 250
 de la leucopoyesis, 251
 factor VII (Novoseven®), 249
 factor VIII (Recombinate®), 249
 factor IX (Nonacog Alfa®), 249
 de protección solar, 451
 Famciclovir (Famvir®), 364, 392, 393
 Famotidina (Tamin®), 259
 Fansidar, 400
 Faringoamigdalitis, tratamiento antibiótico, 354
 Fármacos
 adrenérgicos, 58
 antianginosos, 178
 anticolinérgicos, 114
 anticonvulsivantes, 116, 117
 antifúngicos, 387
 antiparkinsonianos, 111
 conjugación, 7
 contraindicados en el asma, 221
 difusión, 3
 facilitada, 4
 pasiva, 3
 distribución, 7
 hiperlipemiantes, 203
 hipnóticos, 97
 manipulación, 22, 32
 mecanismo de acción, 12
 modificación de los efectos, 12
 no polares, 3
 polares, 3
 potenciación, 482
 preparación, 22, 32
 semivida, 9
 sumación, 481
 toxicidad, 13
 Fasciola, tratamiento, 403
 Felbamato (Taloxa®), 120, 123, 122
- Felodipino (Fensel®), 185, 190
 Fenilefrina (Fenilefrina®, Vistafrin®), 59, 64, 452
 Fenitoína. *Véase* Difenilhidantoína
 Fenobarbital (Luminal®), 98, 119, 120, 122, 123
 Fenofibrato (Lipparison®), 202
 Fenol y derivados, 406
 Fenolftaleína, 265
 Fenoterol (Berotec®), 218
 Fenotiazinas, 128, 256
 Fenoxibenzamina (Dibenyline®), 66
 Fenoximetilpenicilina. *Véase* Penicilina V
 Fenprocumón (Marcumar®), 238
 Fentanilo (Fentanest®, Actiq®, Durogesic®), 83,
 86, 105, 106
 + droperidol (Thalamonal®), 106
 transdérmico (Durogesic®)
 Fentermina, 126
 Fentolamina (Regitine®), 66
 Ferrocianuro férrico, 470
 Ferroso
 gluconato (Glutaferro®), 230
 proteinsuccinilato (Ferplex 40®), 230
 sulfato (Fero-Gradumet®), 230
 Fexofenadina (Telfast®), 417
 Fibra vegetal (Nustec®), 264
 Fibratos, 202
 Fibrinógeno (Beriplast P®), 249
 Fibrinolíticos, 244
 Filariasis, tratamiento, 403
 Filgrastim (Granulokine®), 251
 Filicolo (Efensol®), 202
 Finasterida (Prosear®, Propecia®), 311, 449
 Fisostigmina. *Véase* Eserina
 Fistulina, 265
 Fitomenadiona, 466
 FK-506. *Véase* Tacrolimus
 Flecainida (Apocard®), 171
 Flucitosina (Ancotil®), 363, 389, 390
 Fluconazol (Diflucan®), 363, 389, 390
 Fludarabina, 437
 Fludrocortisona (Astonin®), 302
 Flufenazina (Modecate®), 131, 451
 Flumazenilo (Anéxate®), 138, 470
 Flumetasona, pivalato, 447
 Flunarizina (Sibelium®), 183
 Flunitrazepam (Rohipnol®), 98, 100, 104, 136
 Fluocinolona, 447
 Fluoresceína, 454

- Fluorometolona, 447
 Fluoroquinolonas, 376
 Fluorouracilo (Fluoro-Uracil, Efudix®), 436
 Fluoruro, 287
 Fluoxetina (Prozac®), 143
 Flupentixol (Deanxit®), 131
 Flurazepam (Dormodor®), 100,98
 Flutamida (Eulexin®), 311
 Fluticasona (Flixotide®), 217, 303
 Fluvastatina (Lescol®), 202
 Fluvoxamina (Dumirox®), 143
 Fondaparinux (Arixtra®), 238
 Formaldehído, 406
 Formoterol (Oxis Turbuhaler®), 219
 Foscarnet (Foscavir®), 364, 393, 394
 Fosfato, 286, 340
 Fosfomicina (Fosfocina®), 362, 373, 378
 Fosfosal (Disdolen®), 90, 92
 Fosinopril (Fositens®), 190, 194
 Fotemustina (Mustoforan®), 436
 Fotoprotectores, 449
 Fracción de eyección ventricular, 208
 Frecuencia cardíaca y volumen sistólico, 206
 FSH (Gonal F®), 277
 Función ventricular cardíaca, 204
 Furosemida (Seguril®), 210, 248, 290, 332, 333
- Gabapentina (Neurontin®), 122, 120, 123
 Gammaglobulina, 428
 antihepatitis B (Glogama Antihepatitis BC®), 429
 anti-Rh (Beriglobina Anti RHOC®), 429
 antirribómero (Glogama Antirribómero®), 428
 antitetánica (Glogama Antitetánica®), 429
 Ganciclovir (Cymere®), 393, 364
 Gangrena gaseosa, tratamiento antibiótico, 356
 Gelatina (Hemoce 3.5%®), 337, 338
 Geles hidroactivos, 449
 Gemeprost, 318, 326
 Gemfibrozilo (Gemfibrozilo®), 202
 Gentamicina (Gevramicyn®), 361, 372, 373
 Geriatría, farmacología, 473
 Gestodeno, 318
 Gestrinona (Nemestren®), 278
 GH. Véase Hormona de crecimiento
 Giardiasis, tratamiento, 401
 Gingko biloba (Tanakene®), 128, 241
- Ginseng, 240
 Glaucoma, 453
 Glibenclamida (Daonil®), 296
 Glicerina, 265
 Glicerol, 454
 Gliclazida (Diamicron®), 296
 Glimepirida (Amaryl®), 296
 Glipizida (Glibenese®), 296
 Globulina antitimidótica (Linfoglobulina®), 421
 Glucagón (Glucagon®), 161, 165, 297, 470
 Glucocorticoides, 217, 265, 300, 420, 452
 Glucopéptidos, 361
 Glucosa(s)
 al 5%, solución, 339
 hipertónicas, solución, 340, 339
 Glucosamina(Xicil®),413
 Glucosidasa, inhibidores, 296
 Glucósidos cardiotónicos, 161
 Glucuronización, 7
 Glutaraldehído, 406
 Glutetimida, 153
 Gonadorelina (Luforan®), 278
 Gonadotropina(s), 277
 coriónica humana (Ovitrelle®, Profasi®), 278
 inhibidores, 278
 menopáusica humana (Pergonal 500®), 278
 Goserelina (Zoladex®), 279
 Gota úrica, 413
 Gramicidina, 361, 373, 376
 Granisetrón (Kytrill®), 256
 Griseofulvina (Fulcin®), 363, 387, 389, 448
 Guanetidina, 191, 196
- Habituación, 148
 Halazepam (Alapryl®), 100
 Halcinónida, 447
 Halofantrina (Halfan®), 363, 401
 Haloperidol (Haloperidol®), 131, 132,447
 Halotano o fluotano (Fluothane®), 103
 HCG. Véase Gonadotropina coriónica humana
 HDL-colesterol, 200
Helicobacter pylori, 261
 Hemeralopía, 463
 Hemofilia, 249
 Hemostáticos, 250
 Heparina
 de bajo peso molecular, 235, 236

- calcica (Heparina Calcica Rovi®), 236
sódica (Heparina Leo®), 235, 236
- Hepatitis, virus, tratamiento, 394
- Hepatotoxicidad, 14
- Heroína, 149
- Herpes simple, virus, tratamiento, 392
- Hexoprenalina (Ipradol®), 218
- HGH. Véase Hormona de crecimiento
- Hidralazina (Hydrapres®), 191, 195, 197, 198, 210
- Hidrato de el oral, 119
- Hidrazida del ácido isonicotínico, 383
Véase también Isoniazida
- Hidroclorotiazida (Esidrex®), 190, 189, 333
+ amilorida (Ameride®), 190
- Hidrocortisona (Actocortina®, Hidroaltesona®), 301
- Hidroxietilalmidón (Voluven®, Elohes 6%®), 337, 338
- Hidroximetilcelulosa, 454
- Hidroxiurea, 437
- Hierro, 229
dextrano (Imferon⁸), 230
sacarosa (Venofer®), 230
sorbitol (Yectofer®), 230
- Hioscina (Escopolamina®), 54
- Hipercalcemia, 286
- Hipercolesterolemia, 200
- Hipertensión, tratamiento farmacológico, 189
- Hiperhidrosis, 449
- Hiperlipemiantes, 203
- Hiperlipidemia, 200
- Hiperparatiroidismo, 286
- Hipersensibilidad, 14
- Hipertensión arterial, 187
diagnóstico, 188
dieta, 188
estilo de vida, 188
niveles de tratamiento, 187
tratamiento farmacológico, 189
- Hipertiroidismo, 282
- Hipertrigliceridemia, 200
- Hipnóticos, 96, 136
geriatría, 475
- Hipoglucemia insulínica, 295
- Hipolipemiantes, 200
- Hipoparatiroidismo, 286
- Hipopituitarismo, 280
- Hipotiroidismo, 282
- Hirudina, 238
- Histoplasmosis, tratamiento, 388
- Homatropina, 452
- Hongos dermatofitos, 387
- Hormona(s)
antidiurética, 273
de crecimiento (Humatrop®), 275
efectoras, 269
mensajeras, 269
- Hypericum perforatum* (Quetzal®), 240
- Iatrogenia, 14
- Ibuprofeno (Espidifen®, Neobrufen®), 93, 410
- Ibutilida, 174
- Idarrubicina (Zavedos®), 436
- Imatinib (Glivec®), 436
- Imipenem (Tienam®), 361, 367
+ cilastatina, 371
- Imipramina (Tofranil®), 143
- Incompatibilidades físicas, 482
- Incumplimiento del tratamiento, 29
- Indapamida (Indapamida®), 333
- índice terapéutico, 13
- Indinavir (Crixivan®), 364, 393, 396
- Indometacina (Inacid®), 327, 410, 452
- Inducción anestésica, 107
- Inductores enzimáticos, 484
- Infección dental, tratamiento antibiótico, 354
- Infliximab (Remicade®), 413
- Influenza, virus, tratamiento, 394
- Inhaladores, 220
- Inhibición entre fármacos, 482
- Inhibidores
de la anhidrasa carbónica, 454
de catecoloximetransferasa, 113
de la ECA (enzima convertidora de angiotensina®), 189, 193, 198, 203, 210, 211, 476
de la fosfodiesterasa, 161, 165, 219, 312
delaMAO, 143, 144
no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 393, 395, 396
de la proteasa vírica, 393, 395, 396
de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas, 185
- Immunoestimulantes, 422, 438
- Immunomoduladores, 420, 448
- Immunosupresores, 420

- Inotrópicos
intravenosos, 161, 165
orales, 165
- INR, 239
- Insomnio, tratamiento, 97
- Insuficiencia cardíaca, 204
tratamiento, 207, 208
valoración, 208
- Insulina
aspart (Novorapid®), 292
determinir, 291
glargina (Lantus®), 292
isofánica (NPH®), 291
lenta, 291
lispro (Humalog®), 292
regular, 291
ultralenta, 291
- Insulinoma, 296, 296
- Interacción(es)
fármaco-alimentos, 26
fármaco-plantas medicinales, 28
farmacológicas, 25, 482
- Interferón(es), 394
alfa 2A (Roferón®), 393, 438
alfa 2B (Introm AC»), 393, 438
alfa NI (Wellferón®), 393, 438
alfa N3, 393
beta, 393
 1A(Avonex®), 127
 IB (Betaferón®), 127
gamma IB (Imukin®), 438
- Interleucinas, 422, 438
- Intervalo de administración de fármacos, 9
- Intervenciones enfermeras, 28
- Intoxicación(es), 468
 digitálica, 163
 por mórficos, 87
- Inyección
 intramuscular, 38
 intravenosa, 39
- Ipecacuana, 256
- Ipratropio, bromuro (Atrovent®), 55, 220
- Irbesartán (Aprovel®), 190
- Irinotecan (Campto®), 436
- Isoflurano (Forane®), 103
- Isoniazida (Cemidon®, INH®), 362
Véase también Hidrazida del ácido isonicotínico
- Isoprenalina o isoproterenol (Aleudrina®), 59, 60, 218
- Isopropilo, 405
- Isoproterenol. *Véase Isoprenalina*
- Isosorbida
 dinitrato (Isolacer®), 181
 mononitrato (Coronur®), 181
- Isotretinoína (Roacutan®), 448
- Isradipino, 185
- Itraconazol (Canadiol®), 363, 389, 390
- Ivermectina (Mectizan®), 364, 403
- Josamicina (Josamina®), 362, 380, 381
- Kala-azar. *Véase Leishmaniasis*
- Kanamicina (Kantrex®), 361, 373, 375, 385
- Ketamina (Ketolar®), 104, 105
- Ketazolam (Sedotime®), 98, 100
- Ketoconazol (Panfungol®), 308, 363, 389, 390, 448
- Ketorolaco (Toradol®), 93
- Labetalol (Trandate®), 67, 68, 69, 190, 193, 197, 203
- Lacidipino (Lacimen®), 185, 190
- Lactancia, fármacos durante, 473, 474
- Lactitol (Emportal®), 264
- Lactulosa (Duphalac®), 264
- Lágrimas artificiales, 454
- Lamivudina (Epivir®), 364, 393, 396
- Lamotrigina (Labileno®), 120, 122
- Lanreótida (Somatulina®), 276
- Lansoprazol (Monoliticum®), 260
- Latanoprost (Xalatan®), 454
- Láudano de Sydenham, 263
- Laurilsulfato sódico (Anticerumen®), 457
- Laxantes, 264
- LDL-colesterol, 200
- Lecardipino (Lecardip®), 190
- Leflunomida (Arava®), 413
- Legislación en farmacología, 17
- Leishmaniasis: kala-azar, 401
- Lenograstim (Euprotin®, Granocyte®), 251
- Lepirudina (Refludin®), 238
- Lepra, tratamiento, 386, 363

- Lercadipino, 185
 Letrozol (Femara®), 318
 Leucotrienos, 220
 Leuprorelina (Procrin®), 279
 Levetiracetam (Keppra®), 122, 120, 123
 Levobunolol (Betagan®), 454
 Levocabastina (Bilina®), 417, 452, 457
 Levocetirizina (Xazal®), 417
 Levodopa, 112
 - + benserazida (Madopar®), 112, 114
 - + carbidopa (Synemet®), 112, 114
 Levofloxacin (Tavanic®), 361, 373, 377
 Levomepromazina (Sinogran®), 131
 Levonorgestrel, 315, 318, 322
 Levosimendán (Simolax®), 161, 165, 211
 Levotiroxina (Eutirox®), 283
 Ley de Starling, 205
 LH (hormona luteinizante) (Luveris®), 277
 Lidocaína (Lincaina®), 109, 119, 120, 171
 Lindano (Kife®), 364, 404
 Linestrenol (Orgometril®), 318
 Linezolid (Zyvoxid®), 362, 376, 381, 382
 Liotironina. Véase Triyodotironina
 Lipodistrofia insulínica, 295
 Liposolubilidad, 3
 Lisérgico, dietilamida del ácido, 154
 Lisina-vasopresina, 274
 Lisinopril (Doneka®), 190, 194
 Lisurida (Dopergin®), 114, 113, 280
 Litio, carbonato (Plenur®), 143, 473
 Lobelina, 126
 Lofepramina (Deftan 70®), 143, 146
 Lomustina (CNNU) (Lomustine®), 436
 Loperamida (Fortasec®), 263
 Lopinavir/ritonavir (Kaletra®), 364, 393, 396
 Loprazolam (Sommovit®), 98, 99
 Loratadina (Civeran®), 417
 Lorazepam (Orfidal®), 99, 119, 136
 Lormetazepam (Noctamid®), 98, 99
 Losartán (Cozaar®), 190
 Lovastatina (Lovastatina®), 202
 Loxapina (Loxapac®), 131
 LSD. Véase Lisérgico, dietilamida del ácido
 Lugol, solución, 283

 Macrólidos, 362, 380
 Magaldrato (Bemolan®), 260

 Magnesio, 175, 340
 - hidróxido, 260
 Malaria. Véase Paludismo
 Malatión, 448
 Manidipino (Artedil®), 190
 Manitol (Manitol®), 331, 332, 333, 454
 MAO, inhibidores, 143, 144
 Maprotilina (Ludiomil®), 143,
 Marcapasos, 176
 Mebendazol (Lomper®), 364, 403
 Medroxiprogesterona (Progevera®), 322
 Mefloquina (Larian®), 363, 399, 400
 Meglitinidas, 296
 Meglumina (Glucantime®), 364, 401
 Melagatran, 238
 Melfalán (Melfalán®), 436
 Memantina (Axura®), 128
 Membranas celulares, permeabilidad, 3
 Menadiol, 466
 Menadiona, 466
 Meningitis, tratamiento antibiótico, 357
 Menopausia femenina, 315
 Menotropina, 278
 Mepacrina (Mepacrín®), 363
 Meperidina o petidina (Dolantina®), 83, 86, 107
 Mepivacaína (Scandinibsa®), 109
 Meprobamato (Dapaz®), 99
 Merbromina (Mercromina®), 406
 6-Mercaptoperina (Mercaptoperina®), 436
 Meropenem (Meronem®), 361, 367, 371
 Mesalazina. Véase Ácido aminosalicílico
 Mescalina, 154
 MESNA (Mucofluid®), 225
 Mesterolona (Proviron®), 310
 Mestranol, 314
 Metacolina, 50
 Metacualona (Pallidan®), 153
 Metadona (Metasedín®), 83, 86
 Metamizol. Véase Dipirona
 Metampicilina (Dompil®), 360, 67
 Metformina (Glucophage 850®), 296
 Meticilina, 360, 367, 369
 Metilandrostolenona (Primobolan Depot®), 311
 Metilbencilideno, 449
 Metilcelulosa (Laxilosa®), 24, 264
 Metildopa. Véase Alfametildopa
 Metilergobasina (Methergín®), 326
 Metilfenidato (Rubifen®), 125

- Metilprednisolona (Urbason®, Solumoderin®), 302
 Metiltestosterona, 310
 Metiltiouracilo, 283
 Metilxantinas, 219
 Metimazol. Véase Tiamazol
 Metoclopramida (Primperan®), 255, 256
 Metoprolol (Lopresor®), 69, 68, 181, 190
 Metotrexato (Metotrexato®), 420, 436
 Metoxamina (Metoxamina®), 59, 60
 Metronidazol (Flagyl®), 362, 363, 373, 378, 401
 Mexiletina (Mexitil®), 171
 Mianserina (Lantanón®), 143
 Miastenia grave, 51
 Micofenolato de mofetilo (Cellcept®), 421
 Miconazol (Daktarín®), 363, 389, 390, 448
 Micosis, 387
 Midazolam (Dormicum®), 98, 99, 104, 107, 119, 120
 Midecamicina (Myoxam®), 362, 380, 381
 Midriáticos, 451
 Mifepristona, 318
 Miglitol (Plumarol®), 297
 Migraña, 126
 Milrinona (Corotrope®), 165, 211
 Minaprina (Isopulsan®), 125
 Mineralocorticoïdes, 300
 Minociclina (Minocin®), 362, 379, 381
 Minoxidil (Loniten®), 44, 191, 195, 198, 449,
 Mirtazapina (Rexer®), 143
 Misoprostol (Cytotec®), 261, 318, 326, 411
 Mitomicina (Mitomycin®), 436
 Mivacurio (Mivacron®), 77
 Mizolastina (Zolistan®), 417
 Mocllobemida (Manerix®), 143
 Molgramostim (Leucomax®), 251
 Mometasona (Elocom®), 447
 Monoaminoxidasa, 48
 Mononitrato de isosorbida (Coronur®), 181
 Montelukast (Singulair®), 220
 Mórficos, 82
 Morfina (Morfina®), 82, 107
 Mostazas nitrogenadas, 436
 Moxifloxacino (Activa®), 361, 373, 377
 Mucolíticos, 225
 Mucormicosis, tratamiento, 388
 Mucorreguladores, 225
 Mupirocina (Bactroban®), 376, 447
 Nadolol (Solgol®), 68, 69, 181, 190
 Nadroparina (Fraxiparina®), 235
 Nafareolina (Synerel®), 64, 278, 279,
 Nafazolina (Colirio Alfa®, Privina®), 452, 457
 Naloxona (Naloxone®), 87, 151, 470
 Naltrexona (Antaxone®), 152
 Nandrolona (Deca-Durabolin®), 311
 Naproxeno (Naproxyn®), 410
 Naratriptán (Naramig®), 127
 Narcolepsia, 103
 Narcóticos, 149, 221, 263
 Nateglinida (Starlix®), 296
 Necator americano, tratamiento, 402
 Nelfmavir (Viracept®), 364, 393, 396
 Nematodos, gusanos, tratamiento, 402
 Neomicina (Neomicina®), 361, 373, 376
 Neostigmina (Prostigmine®), 52, 470
 Netilmicina (Netrocin®), 361, 373
 Neumonía, tratamiento antibiótico, 356
 Neurolépticos, 130
 síndrome maligno, 132
 Neurotransmisores, 130, 141
 Nevirapina (Viramune®), 364, 393, 396
 Nicardipino (Vasonase®), 183, 185, 190, 198, 200
 vía IV (Nerdipina®), 197
 Niclosamida (Yomesan®), 364, 403
 Nicotina, 156
 Nicotinamida, 463
 Nifedipino (Adalat®), 180, 181, 183, 190, 195, 198, 255, 327
 Nimodipino (Nimotop®), 183, 185, 200
 Niquetamida (Coramina®), 126
 Nisoldipino (Syscor®), 185, 190
 Nistatina (Mycostatin®), 363, 389, 390, 448
 Nitratos, 181
 Nitrazepam (Mogadon®, Suremade®), 98, 100, 123, 136
 Nitrendipino (Baypresol®), 185, 190
 Nitritos, 179, 180
 sódico, 470
 Nitrofurral (Furacin®), 406
 Nitroglicerina (Solinitrina®), 196, 197, 198, 210
 percutánea (Nitroderm®), 181
 sublingual (Vernies®, Solinitrina®), 181
 Nitroimidazoles, 362
 Nitroprusiato sódico (Nipride®), 196, 197, 198, 210, 211
 Nitrosoureas, 436

- Niveles
 plasmáticos, 10
 terapéuticos, 10
- Nizatidina (Distaxid®), 259
- Noradrenalina (Noradrenalina®), 45, 58, 60, 212
- Norepinefrina. *Véase* Noradrenalina
- Noretisterona, 315, 318
- Nortloxacino (Baccidal®), 361, 373
- Normas de seguridad, 35
- Nortriptilina (Martimil®), 143
- Nutrición parenteral, 341
 aditivos, 342
 aminoácidos, 341
 cálculo diario, 342
 calorías, 342
 complicaciones, 343
 preparación, 343
- Obidoxima, 470
- Ocena, 457
- Octreótida (Sandostatin®), 276, 297
- Ofloxacino (Surnox®), 361, 373
- OKT3, 421
- Olanzapina (Zyprexa®), 131
- Olmesartán (Olmetec®), 190
- Olsalazina (Rasal®), 265
- Omalizumab, 220
- Omeprazol (Losec®, Mopral®), 259
- Ondansetrón (Zofran®), 256, 436
- Opiáceos, 81, 82
- Opioides, 81, 82
- Orfenadrina (Norflex®), 114
- Orlistat (Xenical®), 125
- Ornidazol (Tinerol®), 362, 373
- Oro, sales, 412
- Orquiepididimitis, tratamiento antibiótico, 355
- Oseína-hidroxipatita (Osteopor®), 287
- Osteomalacia, 465
- Osteoporosis, 287
- Otitis
 externa, tratamiento antibiótico, 354, 456
 media, tratamiento antibiótico, 354
- Oxaliplatin (Eloxatin*), 436
- Oxazepam (Adumbran®), 99, 136
- Oxcarbamazepina (Trileptal®), 120, 121, 122
- Oxidantes, 448
- Óxido nítroso, 103
- Oximetazolina (Descongestan®, Terramicina®), 64, 362, 379, 381, 452, 457
- Oxitocina (Syntocinon®), 273, 325
- Oxitriptano. *Véase* 5-Hidroxitriptófano
- Oxiuros, tratamiento. 402
- Oxprenolol (Trasicor®), 68, 69, 181, 190
- Paclitaxel (Taxol®), 436
- Palivizumab (Synagis®), 226
- Paludismo, 398
 profilaxis, 398
 tratamiento, 399, 400
- Pamidronato (Aredia®), 287
- Pancuronio (Pavulon®), 77, 107
- Pantoprazol (Pantecta®), 260
- Paracetamol o acetaminofeno (Apirectal®, Febrectal®, Gelocatil®), 89, 90, 92
- Parafina, aceite, 264
- Paraldehído, 119
- Parametasona (Cortidene⁰⁰), 302
- Parasimpaticolíticos, 54
- Parasimpaticomiméticos, 50
 de acción indirecta. *Véase* Anticolinesterasas
- Parecoxib (Dynastat®), 410, 411
- Parkinsonismo, 111
- Paromomicina (Humatín®), 361, 364, 373, 376, 403
- Paroxetina (Frosinor®), 143
- Pectina, 263
- Pediatria, farmacología, 472
- Pediculosis, 404
- Pefloxacino (Azubem®), 361, 373
- Pelagra, 462
- Penicilamina (Cupripen®), 412, 470
- Penicilina(s)
 de amplio espectro, 368
 antipseudomonas, 369
 benzatina (Benzetacil®), 360, 367
 G o bencilpenicilina (Unicilina®), 360, 366, 367
 procaína (Aqucilina®), 360, 367
 reacciones alérgicas, 366
 resistentes a la penicilinasa, 369
 V o fenoximetilpenicilina (Penilevel®), 360, 366, 367, 369
- Pentamidina (Pentacar®), 364, 401
- Pentazocina (Sosegón®), 83, 86
- Pentobarbital, 119
- Péptidos. 361, 376

- Perfusión continua intravenosa, 5
 Pergolida (Pharken®), 114, 113
 Perindopril (Coversyl®), 190, 194
 Peritonitis, tratamiento antibiótico, 354
 Permeabilidad de membranas celulares, 3
 Permetrina (Permetrina®), 364, 404
 Peróxido de hidrógeno o agua oxigenada (Aqua oxigenada®), 406
 Pesticidas organofosforados, 53
 Petidina. Véase Meperidina
 Pielonefritis, tratamiento antibiótico, 355
 Pilocarpina (Isopto-Carpina®, Salagen®), 50, 453
 Pimozida (Orap®), 131
 Pinazepam (Duna®), 98, 100
 Pioglitazona (Actos®), 296
 Piperacilina + tazobactam (Tazocel®), 360, 367, 369
 Pipotiazina (Lonseren®), 131
 Pirantel (Trilombrin®), 364, 403
 Pirazinamida (Pirazinamida®), 362, 384
 Pirazolonas, 89, 92
 Pirenzepina (Gastrocepin®), 55, 259
 Piridostigmina (Mestinton®), 52
 Piridoxina. Véase Vitamina B₆
 Pirimetamina (Daraprim®), 363
 + sulfadoxina (Fansidar®), 363, 399, 400
 Pirlindol (Lifril®), 143
 Piroxicam (Feldene®), 410
 Placa motora, 75
Plantago ovata (Agiolax®, Metamucil®), 263, 264
 Plasma fresco, 337
Plasmodium especie, tratamiento, 399
falciparum resistente a cloroquina, 399
 Plicamicina, 286
 Pneumocistosis, tratamiento, 401
 Podofilotoxina (Wartec®), 448
 PolimixinaB, 361, 373, 376
 Polivitamínicos, 466
 Poscarga, 206
 Potasio, sales (Potasion®), 175, 340
 Povidona yodada (Betadine®), 406
 Pralidoxima (Contrathion®), 470
 Pramipexol (Mirapexin®), 113, 114
 Pranlukast, 220
 Pravastatina (Lipemol®), 202
 Prazosina (Miniprés®), 190, 203
 Preanestesia, 106
 Precarga, 205
 Prednisolona (Soludacortin H®), 302
 Prednisona (Dacortin®), 302
 Prescripción, 19
 Priocaína (Citanest®), 109
 Primaquina (Primaquine®), 363, 399, 400
 Primidona (Mysoline®), 122, 123
 Probenecida, 414
 Procaína (Procaína®), 109
 Procainamida (Biocoryl®), 142, 170
 Procarbazina (Natulan®), 436
 Proceso enfermero, 17
 Prociclidina (Kemadren®), 114
 Profilaxis
 antibiótica, 348, 349
 en endocarditis, 350
 en enfermedad pulmonar crónica, 349
 en la diarrea del viajero, 349
 en la fiebre reumática, 349
 en meningitis bacteriana, 349
 en paludismo, 350
 en la sífilis, 349
 en transmisión sexual, 349
 en tuberculosis, 349
 Progestágenos, 318
 Progesterona (Progestogel®), 318
 Proguanilo (Paludrine®) 363 399, 400
 + atovacuona, 400
 + cloroquina, 400
 Prolactina, 279
 Prolactinoma, 280
 Prometazina (Fenergán®, Frinova®), 100, 417
 Propafenona (Rytmonorm®), 171
 Proparacetamol (ProEfferalgan®), 90
 Propifenazona, 92
 Propiltiouracilo (Tirodril®), 283
 Propofol (Diprivan®), 105, 119
 Propranolol (Sumial®), 68, 69, 181, 190
 Prostaglandinas, 260, 326
 Protamina (Protamina®), 237, 470
 Protóxido de nitrógeno, 102, 103
 Psicoestimulantes, 125
 Psilocibina, 154
 Psilocina, 154
 Pubertad precoz, 278
 Purgantes, 264, 469
 Quazepam (Quierdorm®), 98, 100

- Quemados, infección, tratamiento antibiótico, 356
 Quenodiol. Véase Ácido quenodesoxicólico
 Queratolíticos, 448
 Queratomalacia, 463
 Quetiapina (Seroquel®), 131
 Quinagolida (Norprolac®), 280
 Quinapril (Acuprel®), 190, 194
 Quinidina (Longacor®), 169
 Quinina (Quinine®), 363, 399
 Quinolonas, 361, 376
 Quinupristina/dalfopristina (Synercid®), 362, 376, 381
 Raloxifeno, 317
 Raltitrexed (Tomudex®), 436
 Ramipril (Acovil®), 190, 194
 Ranitidina (Zantac®), 259, 411
 Raquitismo, 465
 Reacciones farmacológicas adversas, 24
 Reboxetina (Irenor⁸), 143
 Receptores
 alfa y beta, 45
 endorfínicos, 82, 12
 específicos, 12
 muscarínicos, 47
 nicotínicos, 47
 opioides, 82
 del sistema
 parasimpático, colinérgicos, 47
 simpático, adrenérgicos, 45
 Reflujo gastroesofágico, 255
 Relajantes
 musculares, 106, 75
 despolarizantes, 75
 no despolarizantes, 76
 uterinos, 327
 Remifentanilo (Ultiva®), 105
 Repaglinida (Novonorm®), 296
 Reserpina, 191, 196
 Resinas de intercambio iónico, 201
 Resistencia
 a antibióticos, 358
 a la insulina, 295
 Resorcinoles, 218
 Reteplasa (Rapilysin®), 245, 185
 Retinoides, 448
 Reviparina, 235
 Ribavirina (Resetol®), 393, 364, 394
 Riboflavina. Véase Vitamina B₂
 Ricino, aceite, 265
 Rifabutina (Ansatin®), 362, 363, 381, 382, 385
 Rifampicina (Rifaldin®), 362, 381, 382, 384, 386
 Riluzol (Rilutek®), 127
 Ringer lactato, 338, 339
 Rinitis, 55
 tratamiento, 64
 Rinorrea, 55
 Ripamicina, 421
 Risedronato (Actonel®), 286
 Risperidona (Risperdal®), 131
 Ritodrina (Pre-Par®), 327
 Ritonavir (Norvir®), 396
 Rituximab (Mabthera®), 436
 Rivastigmina (Exelon®), 128
 Rocuronio (Esmeron®), 77
 Rofecoxib, 12
 Roflumilast, 219
 Ropirinol (Requip®), 113, 114
 Ropivacaína (Naropin®), 109
 Rosiglitazona (Avandia®), 296
 Rosuvastatina, 202
 Roxitromicina (Rulide®), 362, 380, 381
 rTPA. Véase Alteplasa
 Rubidomicina. Véase Daunorrubricina
 Rupatadina (Rupafin®), 417, 457
 Salbutamol (Ventolín"). 55, 59, 218, 327
 Salcatonina, 286
 Sales de frutas, 219
 Saligeninas, 218
 Salino
 al 0.45% o hiposalino, 339
 al 0.9%, fisiológico o normal, 338, 339
 al 3%, 339
 al 20%, 339
 Salmeterol (Serevent®), 219
 Saquinavir (Fortovase®), 364, 393, 396
 Sarna o escabiosis, 404
 Selegilina (Plurimen®), 112, 113, 114, 128
 Selenio, sulfuro (Sebumselen®), 449
 Sen, 265
 Sepsis, tratamiento antibiótico, 357
 Sertindol (Serdolect®), 131
 Sertralina (Besitran®), 143

- Sevoflurano (Sevorane®), 104
 Shock, tratamiento, 211
 Sífilis, profilaxis, 349
 Sildenafil (Viagra®), 312
 Silicato, 260
 Simpaticomiméticos, 58, 59
 - betaestimulantes, 161
 - en broncoespasmo, 217
 - descongestionantes nasales, 457
 Simvastatina (Simvastatina®), 202
 Síndrome
 - de abstinencia, 148, 151
 - amotivacional, 152
 - de Cushing, 305
 - de hiperestimulación ovárica, 278
 - de Wolff-Parkinson-White, 169, 170, 171
 Sinergismo entre fármacos, 481
 Sirolimus (Rapamune®), 421
 Sistema
 - nervioso autónomo o vegetativo, 45
 - parasimpático, 45, 46
 - simpático, 45
 Sobredosis
 - de anfetaminas, 153
 - de benzodiacepinas, 153
 - de cocaína, 153
 - de etanol, 155
 - de narcóticos, 150
 Solución(es)
 - coloides, 337
 - cristaloides, 338
 - composición, 339
 - electrolíticas, 338
 - no coloides, 338
 - de Ringer lactato, 338
 Solufilina (Solufilina®), 219
 Somatorelina (Geref®), 275
 Somatostatina (Somiaton®), 275, 297
 Sotalol (Sotapor®), 68, 69, 173
 Spectinomicina (Kempi®), 361, 373
 Sucinilcolina o suxametonio (Anectine®), 75, 106, 107
 Sucralfato (Urbal®), 260
 Sueño, mecanismo, 96
 Suero
 - glucohiposalino, 338
 - glucosalino, 338
 - hiposalino o al 0.45%, 338
 de procedencia
 - animal, 428
 - humana, 428
 Ringer lactato, 339
 salino
 - al 0.45%, 338
 - al 0.9%, normal o fisiológico, 338
 - al 3%, 339
 - al 20%, 339
 Sueroterapia, 336
 Sufentanilo, 105
 Sulfadiazina (Sulfadiazina®), 364, 402
 Sulfamidas, 377
 Sulfasalazina (Salazopirina®), 265
 Sulfato (Sulmetín®), 264
 Sulfinpirazona (Anturan®), 414
 Sulfonilureas, 296
 Sulpirida (Dogmatil®), 131
 Sumatriptán (Imigran®), 127
 Suxametonio. Véase Succinilcolina
 Tacrina (Cognex®), 128
 Tacrolimus (Prograf®), 421
 - tópico (Protopic®), 449
 Tadalafilo (Cialis®), 312
Taenia echinococcus, tratamiento, 402
 - saginata*, tratamiento, 402
 - sodium*, tratamiento, 402
 Tamoxifeno (Oxeprax®), 317
 Taquiarritmias, 172
 Tegafur (Utefos®), 437
 Teicoplanina (Targocid®), 361, 373, 376
 Telenzepina, 55
 Telitromicina (Ketex⁸), 362, 380, 381
 Telmisartán (Micardis®), 190
 Tenecteplasa (Metalysé®), 185, 245
 Tenipósido (Vumon®), 436
 Tenoxicam (Artrunic®), 410
 Tensioactivo pulmonar (Curosurf®, Surfanta®), 225
 Teofilina, derivados (Theolair®, Theo-Dur®), 219
 Teratogenia, 14
 Terazosina (Deflinox®), 190, 312
 Terbinafina (Lamisil®), 363, 387, 389
 Terbutalina (Terbasmin®), 59, 218, 327
 Terfenadina, 418
 Terlipresina (Glypressin®), 275

- Testosterona (Testoviron®, Androderm Parches®), 310
 Tetrabenazina (Tetrabenazine®), 114
 Tetracaina (Lubricante urológico Organon®), 109
 Tetraciclina (Tetraciclina®), 362, 381, 379
 Tetracosáctida (Nuvacthen Depot®), 308
 Tetrazepam (Myolastan®), 136
 Tetrazolina (Vispring®), 452
 Tiabendazol (Triasox®), 364, 403
 Tiagabina (Gabitril®), 120, 122, 123
 Tiamazol (Tirodril®), 284
 Tiamina. Véase Vitamina B,
 Tianfenicol (Urfamicin®), 362, 379, 381
 Tiaprida (Tiaprinal®), 131, 133
 Tiazolidindionas, 296
 Tibolona (Boltín®), 315
 Ticarcilina (Ticarpen®), 360, 367, 369
 Ticlopidina (Tiklid®), 247
 Timolol oftálmico (Timoftol®), 454
 Tinidazol (Tricolam®), 362, 373
 Tintura de yodo (Tintura de yodo®), 406
 Tinzaparina (Innohep®), 235
 Tinas, 387
 Tioconazol (Trosid®), 448
 Tioguanina (Tioguanina®), 436
 Fiopental (Pentothal®), 98, 104, 107, 120
 Tioridazina (Meleril®), 131
 Tiotepa (Onco-Tiotepa®), 436
 Tiotropio, bromuro (Spiriva®), 220
 Tiouracilos, 283
 Tioxantenos, 132
 Tirofibán, 185
 Tiroxina, 282, 283
 Titanio, dióxido, 449
 Tobramicina (Tobradistin®), 361, 372, 373
 Tocoferol. Véase Vitamina E
 Tolerancia, 148
 Topiramato (Topamax®), 120, 122, 123
 Torasemida (Dilutol®) 333 332
 Toremifeno (Fareston®), 317
 Toxoplasmosis, 401
 Tramadol (Adolonta®), 83, 86
 Tramazolina, 64
 Trandopril (Gopten®), 190, 194
 Tranilcipromina (Parnate®), 143
 Transmisión
 adrenérgica, 48
 colinérgica, 47
 Transmisores del sistema nervioso autónomo, 47
 Transporte activo, 3
 Trasplantes de órganos, 304
 Trastuzumab (Herceptin®), 436
 Tratamiento
 de la angina inestable, 185
 antibiótico, duración, 358
 del dolor, 81
 crónico, 93
 empírico según patologías, 354, 355, 356, 357
 de la epilepsia, 118
 de la hipertensión, 187
 del infarto agudo de miocardio, 185
 del shock, 211
 Trazodona (Deprax®), 143, 144
 Tremátodos, gusanos, tratamiento, 403
 Tretinoína (Acnisdin®), 448
 TRH, 276
 Triamcinolona (Trigón Depot®), 447
 Triamtereno (Urocaudal®), 190, 333, 334
 Triazolam (Halción®), 136, 98, 99
Trichinella spiralis, tratamiento, 402
 Tricíclicos, 143
 Triclabendazol (Fasenex®), 364, 403
 Tricomoniasis, tratamiento, 401
 Trifluoperazina (Eskazine®), 131
 Trifluridina (Viromidin®), 453
 Trihexifenidilo (Artane®), 56, 114
 Trimetoprima-sulfametoxzazol. Véase Cotrimoxazol
 Trimiprimina (Surmontil®), 143
 Triptanos, 127
 Triptorelina (Decapeptyl®), 279
 Triyodotironina (Triyodotironina®), 282
 Troglitazona, 296
 Tropicamida (Tropicamida Colircusi®), 55, 453
 Tropisetrón (Navoban®), 256
 TSH (Amabinon®), 276
 Tuberculosis
 pautas de tratamiento, 385, 384
 profilaxis, 385
 Tuberculostáticos, 362, 383

 Úlceras por decúbito, tratamiento antibiótico, 356
 Urapidilo (Elgadil®), 198, 199, 210
 Urecolina, 50
 Uretritis, tratamiento antibiótico, 355
 Uricosúricos, 414

- Urocinasa (Urokinase®), 245
- Ursodiol. Véase Ácido ursodesoxicólico
- Vacuna
- antidifteria-tétanos-tos ferina (DTPa®) (Infau-
rix®), 427
 - más anti-Haemophilus (Tetrac-HIB®), 427
 - más antihepatitis B (Tritanrix Hepatitis B^{cj}),
427
 - antigripal (Gripavae®), 426
 - anti-Haemophilus influenzae* (TETRAAd Hib®),
427
 - antihepatitis
 - A (Avaxim®), 426
 - A + B (Twinrix®), 426
 - B (HB Vaxpro®), 426 - antimeningocócica (vacuna antimeningocócica
A+C®), 427
 - antineumocócica (Neumo 23®, Preyenar®), 427
 - antiparasitarias, 427
 - antiparotiditis, 426
 - antipoliomielítica (Vacuna Antipolio Oral Well-
come®), 424
 - antirrábica (Vacuna Antirrábica Merieux®),
426
 - antirrubéola (Vacuna Antirrubéola SKF®),
424
 - antisarampión-rubéola-parotiditis (vacuna MSD
triple®), 424
 - antitetánica (Diftavax®), 427
 - antitifoidea (Typhim Vi®), 427
 - antituberculosa, 427
 - antivaricela (Varilrix®), 426
 - calendario, 425
 - Vaginitis, tratamiento antibiótico, 355
 - Valaciclovir (Valtrex®), 364, 392, 393
 - Valoración enfermera, 20
 - Valproato (Depakine®), 120, 122, 123
 - Valsarían (Diovan®), 190
 - Vancomicina (Diatracin®), 361, 373, 376
 - Vardenafilo (Levitra®), 312
 - Varicela zoster, virus, tratamiento, 392
 - Varices esofágicas, 274
 - Vasodilatadores, 198
 - directos, 195
 - periféricos y cerebrales, 199 - Vasopresina. Véase Hormona antidiurética
 - Vecuronio (Norcuron®), 77, 107
 - Venlafaxina (Vandral®), 143
 - Venodilatadores, 209
 - Verapamil (Manidon®), 174
 - Verapamilo, 180, 181, 183, 190, 195
 - Vía
 - enteral, 37
 - inhalatoria, 6, 217
 - intraarterial, 6
 - intracraneal, 6
 - intramuscular, 6, 38
 - intraósea, 7
 - intravenosa, 5
 - oral, 4
 - percutánea, 6
 - rectal, 5
 - subcutánea, 6, 37
 - sublingual, 5
 - tópica, 36, 6
 - transdérmica, 6 - Vidarabina (Vira-A®), 364, 392, 393
 - Vigabatrina (Sabrilex®), 122, 123
 - Viloxazina (Vivarint®), 143
 - Vinblastina (Vinblastina®), 436
 - Vincristina (Vincrisul®), 436
 - Vindesina (Enison®), 436
 - Vinorelbina (Navelbine®), 436
 - Violeta de genciana, 448
 - Virilización, 311
 - Virus
 - herpes simple, tratamiento, 392
 - de la inmunodeficiencia humana (VIH®), trata-
miento, 394
 - varicela-zoster, tratamiento, 392 - Vitamina
 - A (Auxina A®), 463
 - B₁ (Benerva®), 462
 - B₂, 462
 - B₃ Véase Ácido nicotínico
 - B₆ (Benadon®), 463
 - B₉, 463
 - B₁₂ (B₁₂ Latino Depot®), 231, 463
 - C (Cebion®), 463
 - D (Calcigenol, Actifral D₃®), 464
 - E (Auxina E®), 467
 - K (Konakion®), 249, 465, 470
 - Voriconazol (Vfend®), 389, 363, 391
 - Vorozol, 427

- Warfarina (Aldocumar®), 204
- Xantinas. *Véase* Metilxantinas
- Xeroftalmía, 463
- Xilocaína. *Véase* Lidocaína
- Xilometazolina (Otrivin®), 457
- Ximelagatran, 238
- Xipamida (Diurex®), 333
- Yodo y yodoformos, 283, 406, 448
- Zafirlukast (Accolate®, Aeromix®), 220
- Zalcitabina. *Véase* Didesoxicitidina
- Zanamivir (Relenza®), 364, 393, 394
- Zidovudina (Retrovir®), 364, 393, 396
- Zileuton, 220
- Ziprasidona (Zeldox®), 131
- Zolmitriptán (Zomig®), 127
- Zolpidem (Stilnox®), 99, 138, 476
- Zopiclona (Datolan®, Zopicalma®), 100, 138, 476
- Zuclopentixol (Clopixol®), 131

TRATAMIENTO DE URGENCIA DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS GRAVES PRODUCIDAS POR FÁRMACOS

A) Fármacos que producen anafilaxia con más frecuencia

- a. Antibióticos: *penicilinas, cefalosporinas, anfotericina*, otros.
- b. Medios de contraste radiológico.
- c. Anestésicos locales: *procaina, lidocaína*.
- d. Expansores de volumen: *álbumina humana, dextranos, hidroxi-etil-almidón*.
- e. Más rara vez: hormonas, *protamina*, vitaminas del grupo B, opiáceos (excepto *fentanilo*).
- f. El látex (guantes y otros materiales) produce, cada vez con más frecuencia, reacciones anafilácticas por contacto, en ocasiones graves.

B) Síntomas de las reacciones anafilácticas graves:

- a. Generales: malestar general, sensación súbita de gravedad o de muerte inminente.
- b. Respiratorio: obstrucción nasal, disnea, taquipnea, opresión torácica, tos, sibilancias (broncoespasmo), estridor laríngeo (edema laríngeo), cianosis.
- c. Circulatorio: arritmias diversas, incluida fibrilación ventricular y asistolia. Hipotensión: shock anafiláctico.
- d. Piel: prurito, eritema, urticaria, edema (muy típico en los párpados y labios).

C) Tratamiento inmediato

- a. Suspender, si es posible, la administración del alergeno sospechoso.
- b. Mantener permeable la vía respiratoria. Administrar oxígeno al 100%. Considerar intubación traqueal si hay signos de obstrucción laríngea (estridor).
- c. Si se produce parada cardiorrespiratoria, iniciar las maniobras estándar de reanimación cardiopulmonar (véase).
- d. Obtener una buena vía venosa.
- e. Administrar solución salina al 0.9%, Ringer lactato o expansores de volumen, al menos 500 mL rápidamente; habitualmente serán necesarios 2, 3 ó más litros.
- f. **ADRENALINA:** el primer fármaco a administrar. La adrenalina mejora la PA (por su efecto α) y el broncoespasmo (efecto β_2), y disminuye la liberación de mediadores.

- Mientras no haya vía venosa: 1 mg por vía **intramuscular**. Repetir cada 10 min.
- En cuanto haya vía venosa: 0.1 mg por vía intravenosa. Seguir los siguientes pasos con rapidez:

- Cargar 1 mg de adrenalina al 1/1000 (1 mL) en una jeringa de 10 mL.
- Rellenar la jeringa con solución salina hasta los 10 mL.
- Tirar 9 de los 10 mL (es decir, dejar 1 mL en la jeringa), y llenar de nuevo la jeringa con solución salina hasta los 10 mL: en este momento la jeringa contiene 0.1 mg en un volumen de 10 mL.
- Inyectar por vía intravenosa los 10 mL.
- Repetir la misma dosis cada 2-3 min, si persiste la hipotensión, hasta un máximo de 2 mg.

- g. Glucocorticoide: *hidrocortisona*, 2 g (en adultos) por vía intravenosa (*Actocortina*[®]: ampollas de 1 g), o 400 mg (en adultos) de *metilprednisolona* (*Solumoderin*[®]: viales de 125 y 500 mg).
- h. Antihistamínico: *dexclorfeniramina*, 0.1 mg/kg por vía intravenosa (*Polaramine*[®]: ampollas de 5 mg). Se puede añadir *ranitidina*, 150 mg (en adultos) por vía intravenosa (*Zantac*[®]: ampollas de 50 mg).
- i. Si persiste el broncoespasmo, administrar un adrenérgico β_2 por vía inhalatoria (*salbutamol*: *Ventolín inhalador*[®]) o intravenosa **lenta** (*salbutamol* 0.25 mg).
- j. Si persiste la hipotensión, puede ser necesario administrar *adrenalina* u otras catecolaminas (*noradrenalina, dopamina*) por vía intravenosa en infusión continua.
- k. **No administrar calcio:** está contraindicado porque puede agravar el proceso anafiláctico.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Texto claro, conciso y completo.

Autores con una amplia experiencia en la enseñanza de la Farmacología.

Énfasis en las aplicaciones clínicas de interés a la Enfermería.

Presentación atractiva, utilizando dos colores y numerosos cuadros y tablas que hacen más claro y didáctico el contenido del libro.

Las novedades se pueden resumir en la actualización de contenidos (incorporando nuevos fármacos de eficacia probada, retirando los que son de escaso uso o utilidad y renovando algunas conductas terapéuticas) y la inclusión de algunos temas y aspectos que hacen de esta nueva edición un libro moderno, actualizado y de fácil lectura.

El propósito de este libro es ofrecer una visión de la Farmacología con sentido práctico, asentada sobre una base científica en torno a la fisiopatología explicada de la forma más sencilla, que permita recordar acciones y efectos secundarios.



The McGraw-Hill Companies

9 788448 198060

www.mcgraw-hill.es



ISBN: 84-481-9806-9