

# FARMACOLOGÍA

en <sup>✓ muy</sup> pocas palabras

**Camilo Torres Serna**

Médico-Cirujano, Magíster en Farmacología,  
Magíster en Salud Pública y Magíster en Dirección Universitaria.  
Profesor Titular Distinguido de la Escuela de Salud Pública  
de la Universidad del Valle y Profesor Titular de Carrera  
de Farmacología de la Facultad de Medicina  
de la Universidad Libre de Cali, Colombia.

Centro Editorial Catorse  
Cali, Colombia

**IMPORTANTE:** a pesar de que los conceptos emitidos en este libro han sido cuidadosamente revisados y actualizados, la dinámica de la ciencia o un error humano involuntario pueden obligar a modificar alguna de las opiniones emitidas. La farmacología es una ciencia muy dinámica y los lectores deben mantener al tanto de nuevas investigaciones.

## **FARMACOLOGÍA EN MUY POCAS PALABRAS**

© **Camilo Torres Serna**

Cali, Colombia

Primera edición: 2006

Primera reimpresión: 2008

Segunda reimpresión: 2010

Segunda edición: 2012

Año 2012

**ISBN 978-958-8404-14-1**

Arte, diseño e impresión



*catorse@yahoo.com www.catorse-scs.com*

Miembro Cámara Colombiana del Libro

Diseño carátula: **Ana Torres**

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro sin permiso escrito de su autor.  
Se ha hecho el depósito legal.

IMPRESO EN CALI, VALLE, COLOMBIA

*Para decidir sobre los asuntos esenciales,  
se deben utilizar el lenguaje, la lógica y el simple sentido común  
y establecer un plan de acción concreto.*

**Abraham Lincoln**



## **Presentación**

Desde 1982 estoy dedicado a la docencia de la farmacología, mucha agua y muchos fármacos han corrido por debajo del puente en todos estos años, pero mi entusiasmo es cada vez mayor. He trabajado propuestas innovadoras para la docencia: sopas de letras, crucigramas, acertijos, dibujos, tiras cómicas y algunas cosas más. Siempre tratando de facilitar la memorización de nombres que es lo único difícil de la farmacología y lo menos importante. Si, porque lo importante y apasionante de la farmacología es estudiar cómo una sustancia que entra a nuestro cuerpo es capaz de modificar una función orgánica, lo apasionante es estudiar cómo un analgésico quita un dolor o un antiarrítmico regresa nuestro corazón al ritmo normal.

En búsqueda de apoyo para esta docencia, en 1983 publiqué mi primer libro, *Farmacología Programada*, posteriormente el libro evolucionó a *Metodología de Caso en Farmacología* (1984), *Farmacología Programada* (1985) y *La farmacología como pasatiempo* (1994). Los últimos fueron *Farmacología para el paciente geriátrico* (1996) y *Farmacología Mogolla* (1999, 2000 y 2003).

Mi pensar en este momento es que la farmacología ha crecido tanto, toda la ciencia ha crecido tanto, que pretender meterla en un libro es imposible. Pero al mismo tiempo, las fuentes de información electrónica, vía internet, están tan al alcance de nuestras manos, que qué objetivo tienen libros de gran volumen?

Sin lugar a dudas la gente necesita, y quiere hoy, es guías de estudio, resúmenes, información concreta que le permita guiarse a través de la jungla de la información, ese es el poder de la síntesis!

Ese es mi objetivo en este libro, guiar por el fascinante mundo de la farmacología de una manera concreta y gráfica, en muy pocas palabras. Según tu motivación para ampliar un tema podrás dirigirte luego a un libro de mayor volumen o simplemente teclea la palabra que buscas en un motor de búsqueda y llegarás a la aldea global.

La satisfacción de entregar este nuevo libro es muy grande, quedó divino, y por eso debo agradecer a quienes ayudaron a hacerlo posible, en primer lugar a mi esposa Esperanza, quien se encarga de la corrección de textos, el diseño y la diagramación, pero que sobre todo es el motor de esta empresa.

Y muchas gracias también a la Universidad Libre de Cali, sus directivas, sus profesores y sus estudiantes, que siempre han estimulado mi producción intelectual. Un profesor existe porque existen alumnos, un libro existirá mientras existan lectores.

Diviértete en el maravilloso y fascinante mundo de la farmacología.

Camilo Torres Serna, MD, MSc, MSP, MDU.  
Profesor Titular de Carrera

## Contenido

	Pág.
<b>1 LAS PRIMERAS PALABRAS</b> .....	1
A. Por el nombre .....	2
B. Por su comercialización .....	3
- Medicamentos de venta libre.....	3
- Medicamentos de venta con receta médica.....	3
- Medicamentos de venta con estricta receta médica.....	4
C. Por su involucramiento .....	5
D. Por la importancia en la prescripción .....	5
- Medicamentos sintomáticos. ....	5
- Medicamentos causales. ....	5
- Medicamentos curativos.....	5
E. Características sociales.....	5
F. Por los fabricantes.....	6
- Y dónde está la información sobre los fármacos?.....	6
<b>2 LO QUE EL MÉDICO REQUIERE PARA DECIDIR SU PRESCRIPCIÓN</b> .....	7
• Vías de administración .....	7
• Formas farmacéuticas.....	8
• Dosis.....	9
• Posología .....	12
<b>3 INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA</b> .....	13
• Etapas de la investigación de un fármaco .....	13
• Recolección de casos .....	15
• Estudios de Prevalencia o Transversales.....	16
• Estudios de Casos y Controles.....	17
• Estudios de Cohortes .....	17
• Ensayos o Experimentos Clínicos (EC) .....	18
- Diseño para un estudio de eficacia.....	19
- Diseño para un estudio de eficiencia.....	19
- Diseño secuencial .....	20
- Diseño cruzado.....	20

	• Estudios de equivalencia farmacológica .....	20
	- Equivalencia química .....	21
	- Equivalencia farmacéutica .....	21
	- Equivalencia biológica.....	21
	- Equivalencia clínica.....	23
<b>4</b>	<b>FARMACOCINÉTICA EN CINCO PALABRAS .....</b>	<b>24</b>
	• Absorción .....	25
	• Distribución .....	26
	• Biotransformación .....	27
	• Excreción .....	28
	• Almacenamiento.....	32
	• Los fármacos de acción local .....	32
<b>5</b>	<b>FARMACODINAMIA SOLO EN DOS PALABRAS:</b>	
	<b>ACCIÓN Y EFECTO.....</b>	<b>34</b>
	• Efectos indeseables .....	35
	- Efectos colaterales .....	35
	- Efectos secundarios .....	36
	- Efectos tóxicos.....	36
	- Efectos de hipersensibilidad.....	36
	- Dependencia .....	36
	- Taquifilaxia/Tolerancia .....	37
	- Idiosincrasia.....	37
	• Curvas dosis-respuesta .....	39
<b>6</b>	<b>MECANISMOS DE ACCIÓN EN PALABRAS .....</b>	<b>42</b>
	• Neurotrasmisores .....	43
	• Autacoides.....	46
	• Hormonas.....	47
	• Otras sustancias endógenas .....	47
<b>7</b>	<b>INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS .....</b>	<b>48</b>
	1. Interacción en la absorción .....	48
	2. Interacción en la distribución .....	49
	3. Interacción en la biotransformación .....	49
	4. Interacción en la excreción .....	50
	5. Interacción en la acción y el efecto.....	50

<b>8</b>	<b>USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO ..</b>	<b>52</b>
	• Farmacocinética en la mujer embarazada .....	52
	• Etapas de influencia farmacológica .....	53
	• Principios de la teratología .....	53
	• Clasificación de la evidencia de riesgo.....	53
	• Recomendaciones finales .....	54
<b>9</b>	<b>FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO .....</b>	<b>55</b>
	• Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo .....	57
	- Sistema Simpático .....	57
	- Sistema Parasimpático.....	61
	• Farmacología del Sistema Nervioso Central .....	65
	- Sinapsis dopaminérgica.....	66
	- Sinapsis serotoninérgica .....	68
	- Sinapsis histaminérgica.....	69
	- Sinapsis gabaérgica .....	70
	• Fármacos por terapias .....	71
	- Neurolépticos .....	71
	- Ansiolíticos .....	72
	- Antidepresivos .....	73
	- Estimulantes del SNC .....	75
	- Hipnóticos.....	75
	- Anticonvulsivos .....	75
	- Relajantes musculares centrales.....	79
	- Inhibidores de la galactorrea .....	80
	- Antimigrañosos .....	80
	- Anestésicos generales.....	80
	• Otros fármacos con acción en el SNC.....	81
	• Unas palabras finales sobre el alcohol.....	82
<b>10</b>	<b>FARMACOLOGÍA DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA ...</b>	<b>84</b>
	• Histamina y antihistamínicos .....	84
	• Prostaglandinas y antiprostaglandínicos.....	86
	- Los bloqueadores de la enzima cox1 y cox2.....	87
	- Inhibidores selectivos de cox2. ....	88
	• Angiotensina y antagonistas de la angiotensina.....	89
	• Cínicas .....	90
	• Serotonina .....	90
	- Antiinflamatorios esteroides .....	91
	• Otros antiinflamatorios .....	91

<b>11</b>	<b>EL DOLOR NOS DEJA SIN PALABRAS .....</b>	<b>93</b>
<b>12</b>	<b>Y QUÉ DECIR DE EFECTOS SOBRE HORMONAS .....</b>	<b>103</b>
	• Hipófisis .....	103
	- H. Adrenocorticotrópica (ACTH) .....	103
	- H. Estimulante tiroides (TSH).....	103
	- H. Foliculoestimulante (FSH) .....	104
	- H. Luteinizante (LH).....	104
	- H. Estimulante Intersticial (ICSH).....	104
	- H. Prolactina (PRL).....	104
	- H. Crecimiento o Somatropina (GH) .....	105
	- Oxitocina .....	105
	- Hormona antidiurética (ADH) .....	105
	• Tiroides .....	105
	• Paratiroides .....	106
	• Suprarrenales .....	106
	- Adrenalina o epinefrina.....	107
	- Cortisol .....	107
	- Aldosterona.....	110
	• Hormonas sexuales .....	111
	- Hormonas ováricas .....	111
	- Hormonas producidas por los testículos .....	115
	• Hormonas pancreáticas.....	116
	- Insulina .....	116
	- Hipoglicemiantes orales .....	117
	- Glucagón .....	119
<b>13</b>	<b>FARMACOLOGÍA DEL METABOLISMO .....</b>	<b>120</b>
	• Farmacología del ácido úrico.....	120
	• Hipolipemiantes.....	121
	• Suplementos nutricionales y vitamínicos .....	122
	- Carbohidratos .....	122
	- Proteínas .....	123
	- Lípidos .....	123
	- Electrolitos.....	124
	- Minerales .....	124
	- Oligoelementos .....	127
	- Vitaminas liposolubles (A, D, E y K).....	134
	- Vitaminas hidrosolubles (C y complejo B) .....	135

<b>14</b>	<b>FARMACOLOGÍA DE LA SANGRE</b> .....	138
	• Anticoagulantes .....	138
	• Antitrombóticos .....	140
	• Trombolíticos .....	141
	• Coagulantes .....	142
<b>15</b>	<b>FÁRMACOS QUE AFECTAN LA MOTILIDAD UTERINA</b> .....	144
	• Uteroestimulantes.....	144
	• Uteroinhibidores.....	145
<b>16</b>	<b>FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO</b> .....	146
	• Antiácidos .....	148
	• Citoprotectores.....	148
	• Antimuscarínicos.....	149
	• Bloqueadores H <sub>2</sub> o antihistamínicos H <sub>2</sub> .....	149
	• Bloqueadores de la bomba de protones .....	149
	• Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> .....	149
	• Antiespasmódicos .....	150
	• Eméticos y antieméticos .....	151
	• Antidiarreicos .....	153
	• Laxantes .....	155
	• Coleréticos y colagogos .....	156
	• Protectores hepáticos .....	156
	• Enzimas pancreáticas .....	157
	• Antiflatulentos.....	157
<b>17</b>	<b>FARMACOLOGÍA RENAL</b> .....	158
	• Fármacos que afectan la excreción.....	158
	• Fármacos que afectan el control hormonal del riñón.....	159
	• Diuréticos.....	159
	- Osmóticos .....	160
	- Inhibidores de la anhidrasa carbónica.....	160
	- Diuréticos del asa .....	161
	- Tiazidas y afines.....	161
	- Diuréticos retenedores de potasio .....	162
	• Medicamentos y falla renal.....	163

<b>18</b>	<b>FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN POCOS LATIDOS</b> .....	164
	• Antihipertensivos.....	164
	- Diuréticos .....	165
	- Simpaticolíticos .....	165
	- Calcioantagonistas .....	166
	- Inhibidores de la ECA .....	168
	- Bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) ....	168
	• Otros antihipertensivos.....	169
	• Vasopresores .....	170
	• Inotrópicos .....	171
	• Digitálicos .....	171
	• Arritmias cardiacas .....	173
	• Vasodilatadores .....	174
	- Angina de pecho .....	174
	- Vasodilatadores periféricos.....	176
	- Vasodilatadores cerebrales.....	177
	- Vasodilatadores peneanos .....	177
	• Antijaquecosos.....	177
<b>19</b>	<b>FARMACOLOGÍA RESPIRATORIA</b> .....	179
	• Antitusivos .....	179
	• Expectorantes.....	180
	• Mucolíticos.....	180
	• Broncodilatadores .....	180
	- $\beta$ -adrenérgicos .....	182
	- Xantinas.....	183
	- Anticolinérgicos .....	183
	- Esteroides.....	184
	- Antileucotrienos .....	184
	- Terapia combinada.....	185
<b>20</b>	<b>ANTIMICROBIANOS</b> .....	186
	• Antibacterianos.....	186
	- Antibióticos cuya acción depende de la concentración o del tiempo.....	187
	- Mecanismos de acción antibacteriana.....	187
	- Resistencia bacteriana .....	188
	- Causas de una mala respuesta antibacteriana .....	188
	- Profilaxis antibiótica .....	189

- Terapia múltiple .....	190
- Características de los antibacterianos más utilizados .....	190
• $\beta$ -lactámicos .....	190
• Aminoglucósidos .....	193
• Aminociclitol .....	194
• Quinolonas .....	194
• Macrólidos .....	194
• Lincosamidas .....	195
• Rifamicinas .....	195
• Tetraciclinas .....	195
• Cloramfenicol .....	196
• Vancomicina .....	196
• Fosfomicina .....	196
• Ramoplanina .....	196
• Sulfonamidas .....	196
• Antivirales .....	197
• Antimicóticos .....	200
• Antiparasitarios .....	201
- Parasitismo intestinal .....	201
- Parasitismo de la piel .....	203
- Parasitismo de la sangre .....	203
• Antibioticoterapia en casos especiales .....	204
- Tuberculosis, Lepra, Fiebre tifoidea, Infecciones por anaerobios .....	204
<b>21 FÁRMACOS PARA OJOS, OÍDOS Y NARIZ .....</b>	<b>205</b>
• Farmacología ocular en pocas palabras .....	205
- Lubricantes .....	205
- Vasoconstrictores .....	206
- Antiinflamatorios no esteroides (AINE) .....	206
- Antialérgicos .....	207
- Esteroides .....	207
- Anestésicos oftálmicos .....	207
- Midriáticos y ciclopléjicos .....	208
- Antiglaucomatosos .....	208
- Antibióticos .....	209
- Antivirales .....	211
- Cataratas .....	211
- Lubricantes para lentes de contacto .....	211
- Otras terapias oftalmológicas .....	211

- Farmacología nasal en pocas palabras.....211
  - Antialérgicos tópicos .....211
  - Antiinflamatorios .....212
  - Vasoconstrictores .....212
  - Mucolíticos .....212
  - Soluciones para limpieza nasal y humidificación de la nariz .....212
- Farmacología del oído en pocas palabras .....212
  - Anestésicos .....213
  - Analgésicos.....213
  - Antiinflamatorios .....213
  - Antibióticos .....213
  - Soluciones limpiadoras de cerumen.....213

*A algunos les da miedo, pero se puede empezar  
a pensar y a expresarse de forma sencilla.*

**Jack Trout**

# 1

## Las primeras palabras...

*“Quiérase o no, sin terapéutica no hay medicina”.*  
Valdecasas

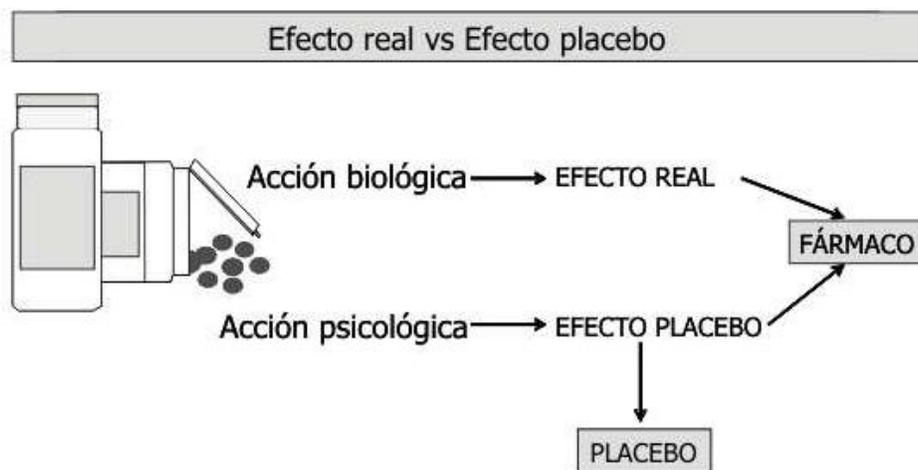
El número de modalidades terapéuticas es asombroso, entre las más conocidas existen la cirugía, la psicoterapia, la fisioterapia, la acupuntura, la radioterapia, la risoterapia, la musicoterapia, la magnetoterapia, la barroterapia. Cada día se conocen más y más modalidades terapéuticas, pero la farmacología es la modalidad terapéutica más utilizada en la práctica médica y la preferida por los humanos.

**Farmacología** es la ciencia que estudia el uso y el abuso de sustancias exógenas, que llamamos fármacos, en la prevención, el diagnóstico y la terapéutica de las enfermedades.

**Fármaco** es una sustancia con actividad biológica real demostrable. Se denomina droga o medicamento cuando se usa en medicina.

La farmacología tiene variables, existe la farmacología alopática que es la más usada en el mundo occidental y a la cual nos vamos a referir en este libro, la farmacología homeopática, la fitoterapia, la aromaterapia y otras terapias que están basadas en el uso de una u otra manera de sustancias externas al cuerpo (exógenas).

Cuando una sustancia no tiene actividad biológica demostrable pero se usa como terapia para que ejerza efectos psicológicos se denomina **placebo**.



Todo fármaco además de su efecto real tendrá un efecto psicológico, es este caso se denomina **efecto placebo**.

El efecto placebo de un fármaco puede afectarse por muchos factores: el sabor del medicamento, el fabricante, el color, el precio, pero especialmente por la relación humana que exista entre quien recomienda el medicamento y quien lo recibe.

### Existen múltiples formas de denominar y de clasificar los fármacos:

#### A. Por el nombre

Se reconocen tres tipos de nombres para un fármaco:

- **El nombre químico**, que corresponde a las normas universales de la química.
- **La denominación común internacional (DCI)** es un nombre más corto y sencillo, asignado por el descubridor de la sustancia de acuerdo a algunos estándares definidos por la Organización Mundial de la Salud. Es un nombre universal y corresponde a lo que hasta hace muy poco se denominaba nombre genérico. Las normas de formulación muchas veces exigen que el médico recete solo utilizando la DCI y por esa razón muchos laboratorios farmacéuticos comercializan los productos solo con esta denominación (“genéricos”).
- Pero el fabricante de un fármaco puede decidir vender su producto con **nombre comercial o marca registrada**. Con esto permite identificar su producto ante los competidores, ante los médicos y ante los usuarios en general. Un nombre comercial solo puede ser utilizado por su propietario y se identifica con el símbolo ®.

#### Ejemplos:

<b>Nombre químico:</b>	monohidrato hidroclorado de ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil) quinolino-carbónico.
<b>DCI:</b>	Ciprofloxacina
<b>Nombres comerciales:</b>	Cipro® Cimoxen® Cilaxon®

<b>Nombre químico</b>	ácido acetil salicílico
<b>DCI:</b>	Aspirina
<b>Nombres comerciales:</b>	Aspirina de Bayer® Asawin® Rhonal®

## **B. Por su comercialización**

Para la comercialización, los fármacos son clasificados en tres grupos:

### **Medicamentos de venta libre**

También denominados medicamentos populares o de venta en el mostrador (en inglés OTC significa *over the counter*).

Son aquellos que han demostrado tener muy bajo riesgo para la comunidad y se acepta que las personas los puedan usar sin recomendación médica. En todos los países del mundo los fármacos de automedicación superan el 30% de las ventas de una farmacia.

La principal característica que deben tener estos medicamentos es la de tener pocos efectos indeseables y poco riesgo de toxicidad, aunque obviamente existen personas muy sensibles a algunas de estas drogas y pueden tener reacciones graves, pero en general se considera que el riesgo es mínimo.

Comercialmente estos medicamentos pueden tener publicidad abierta dirigida a todo tipo de público (prensa, radio, televisión, vallas, etc.).

Son ejemplos de medicamentos de venta libre los antigripales, los analgésicos comunes, algunos antiácidos y muchas drogas más.

### **Medicamentos de venta con receta médica**

Denominados también drogas de prescripción o medicamentos éticos.

Son medicamentos que las personas no deberían usar sin recomendación médica. Aunque la farmacia no tenga la obligatoriedad de exigir la presencia de una receta o fórmula médica, si se requiere que la farmacia esté segura de que el producto ha sido recomendado por un médico.

Por ejemplo, a un paciente hipertenso se le recetó enalapril para el control de su enfermedad, la farmacia a partir de esa fecha puede venderle el enalapril a ese cliente, aunque no muestre la receta física, ya se asume que es un producto recomendado por el médico. Obviamente, con una política de servicio al cliente adecuada, esa farmacia antes de vender el enalapril debería indagar sobre efectos indeseables, de ser posible hacer una toma de la presión arterial para confirmar que la terapia está siendo efectiva, y de todas maneras recomendar al paciente controles periódicos con su médico.

Así pueden mencionarse muchos ejemplos más sobre drogas de venta con receta médica cuyo uso crónico facilita la dispensación: anticonvulsivos, antidiabéticos, antiartríticos, antiasmáticos, etc.

Este tipo de medicamentos no puede tener publicidad abierta. Sólo se acepta publicidad dirigida a profesionales de la salud.

## Medicamentos de venta con estricta receta médica.

Aquí podríamos tener tres subgrupos:

1. **Medicamentos que corresponden a una norma nacional**, es decir, el Ministerio de Protección Social las denomina “**Drogas de control especial**”: drogas que pueden causar farmacodependencia como la morfina, el fenobarbital, el diazepam y las anfetaminas; y algunas drogas que se supone pueden inducir el aborto, como la oxitocina y el misoprostol. Estas últimas son de control especial porque en Colombia el aborto está controlado por Ley. Por disposiciones legales los empaques de estas drogas deben tener una franja morada que permita identificar que son drogas de control especial.

**Medicamentos de venta bajo estricta receta médica  
(o drogas de control especial)**

<b>Grupo 1</b>	Narcóticos/estupefacientes	Morfina Cocaína
<b>Grupo 2</b>	Tranquilizantes barbitúricos	Fenobarbital Tiopental
<b>Grupo 3</b>	Estimulantes/anorexiantes	Amfetaminas Ritalina
<b>Grupo 4</b>	Tranquilizantes benzodiazepínicos	Diazepam Flunitrazepam
<b>Grupo 5</b>	Oxitócicos/inductores de aborto	Oxitocina Ergonovina

2. **El segundo grupo de drogas que solo se puede vender con estricta receta médica es de tipo regional.** En algunos departamentos de Colombia se incluyen como drogas de venta con estricta receta a otros psicofármacos como los antidepresivos y algunos antipsicóticos. En el Distrito Capital, el concejo municipal determinó que la venta de antibióticos solo puede hacerse con la presencia física de una receta que debe ser retenida por la farmacia respectiva. Pero esta es una norma de aplicación solo en Bogotá desde marzo de 2005.
3. **Hay un tercer grupo de drogas que las droguerías solo despachan con estricta receta.** Son medicamentos cuyo uso conlleva algún riesgo muy grande y que para proteger al consumidor el mismo laboratorio fabricante solicita que se exija la receta. El caso más conocido es el uso de derivados de la vitamina A (Roaccutan®) en el tratamiento del acné. Éstos no se deben vender si el cliente no presenta la certificación médica de que puede usarlo y en el caso de las mujeres además deben comprometerse a no quedar embaraza-

das, pues el uso de estas drogas causará grandes daños al embrión. Algo similar ocurre con la talidomida, droga que fue responsable de grandes daños a embriones y fetos en los años 50 y 60 y que hoy en día se usa de manera muy restringida en el tratamiento de la lepra y de algunas artritis.

### **C. Por su involucramiento**

Se conocen como drogas de bajo involucramiento (OTX) aquellas que a pesar de ser de venta con receta médica su uso no implica muchos riesgos; ejemplos: un antiinflamatorio, un antialérgico, un antiulceroso, etc.

Se consideran de alto involucramiento aquellas drogas cuyo uso requiere una gran justificación médica, por ejemplo, un antihipertensivo, un anticoagulante, etc.

### **D. Por la importancia en la prescripción**

Aquí tenemos tres tipos de fármacos:

#### **Medicamentos sintomáticos.**

Son aquellos que se recetan para calmar o aliviar los síntomas de una enfermedad, por ejemplo analgésicos, antigripales, etc.

#### **Medicamentos causales.**

Son aquellos que disminuyen la causa del problema y evitan que se produzcan síntomas y complicaciones, pero no curan la enfermedad. Por ejemplo, antihipertensivos, antidiabéticos, broncodilatadores, etc.

#### **Medicamentos curativos.**

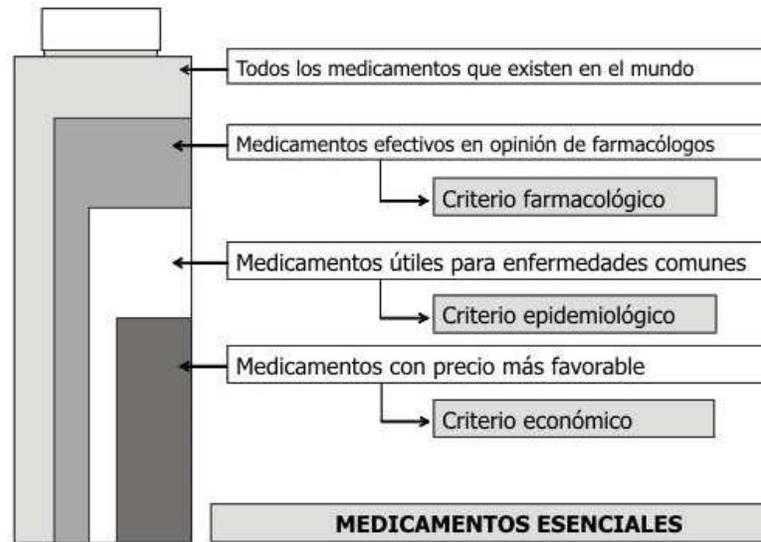
Son aquellos que eliminan la enfermedad, aquí se encuentran especialmente antibacterianos, antimicóticos y antiparasitarios.

### **E. Por características sociales**

Desde hace varios años la Organización Mundial de la Salud con base en criterios farmacológicos, epidemiológicos y económicos, estableció una lista de medicamentos que denominó **medicamentos esenciales**.

Estos medicamentos son la base de las listas de medicamentos básicos que ofrecen todos los sistemas de seguridad social en el mundo y que en Colombia se suministran mediante el Plan Obligatorio de Salud (POS) por las EPS. Los medicamentos esenciales en Colombia se identifican con una franja verde en la caja.

Es importante aclarar que **lo que es esencial es el principio activo**, lo cual significa que un medicamento esencial puede encontrarse comercialmente con nombre de marca o con DCI (genérico).



## F. Por los fabricantes

Existen dos tipos de fabricantes de medicamentos: los que investigan y desarrollan nuevos productos, productos que son llamados novedosos, originales o innovadores y solo se venden con nombre de marca, y los laboratorios que replican los productos desarrollados por otros, estos productos «copias» son llamados productos genéricos (no confundir con nombre genérico) y se venden con un nombre de marca o con DCI. Esto está controlado por organismos estatales (FDA en Estados Unidos, INVIMA en Colombia) y solo se permite hacer copias de un producto cuando han transcurrido algunos años de reserva de patente.

No se debe confundir una copia legal de un medicamento con los medicamentos falsificados, adulterados o vulgarmente denominados 'piratas', que constituyen un grave riesgo para la salud.

## ¿Y dónde está la información sobre los fármacos?

Existen varias fuentes de información sobre los fármacos, oficiales y comerciales.

Son fuentes oficiales aquellas que describen a los fármacos por sus DCI y sin sesgos comerciales, se denominan farmacopeas, la más famosa es la farmacopea de los Estados Unidos (USP, por su sigla en inglés), existe la británica (BP) y unas dos o tres más en el mundo.

Son fuentes comerciales o diccionarios farmacéuticos popularmente denominados vademecums, en Colombia existen el PLM y el PR, entre los más importantes.

Los textos de farmacología describen los fármacos desde el punto de vista de su uso en la medicina, sus efectos sobre la fisiopatología y sus complicaciones. El texto de farmacología más famoso es "*Las bases farmacológicas de la terapéutica*" de Goodman & Gilman, pero existen miles de buenos textos de farmacología.

## 2

### Lo que el médico requiere para decidir su prescripción

Seleccionado el fármaco que se va usar, el médico debe definir tres aspectos, la vía de administración a usar, la forma farmacéutica y la posología.

Las **vías de administración** pueden clasificarse como:

- **Enterales** (“intestinales”)
  - Oral
  - Rectal
  
- **Parenterales** (“paralelas al intestino”)
  - Inyectables
  - Inhalatorias
  - Tópicas (Piel, mucosas)
    - Superficiales
    - Transdérmicas

#### Ventajas y desventajas de cada vía. Resumen.

Vía	Ventajas	Desventajas
<b>Oral</b>	Comodidad. Seguridad. Economía.	Requiere cooperación del paciente. Sabor Interferencia de la alimentación.
<b>Rectal</b>	Insabora.	Incómoda. Interferencia de las heces.
<b>Inyectables</b>	Puede darse contra la voluntad del paciente. Útil en urgencias.	Dolorosa Requiere equipo especial. Costosa Requiere personal entrenado. Tiene más riesgos.
<b>Pulmonar</b>	Muy rápida. Útil en urgencias.	Difícil de usar. Difícil de dosificar. Costosa. Mayores riesgos.
<b>Tópica</b>	Fácil de aplicar.	Estéticamente visible.

Para suministrar por la **vía oral** existen múltiples formas farmacéuticas sólidas y líquidas:



Para la **vía rectal** existen:



Para la **vía tópica** hay tres formas fundamentales:



<b>Cremas</b>	Lesiones húmedas
	Más agua que aceite
	Estéticamente invisibles
<b>Ungüentos</b>	Lesiones secas
	Más aceite que agua
	Estéticamente visibles
<b>Pomadas</b>	Lesiones mixtas
	Estéticamente invisibles

En cuanto a la posología, hay dos aspectos, la cantidad de fármaco que se debe suministrar (dosis) y el intervalo que debe transcurrir entre cada dosis.

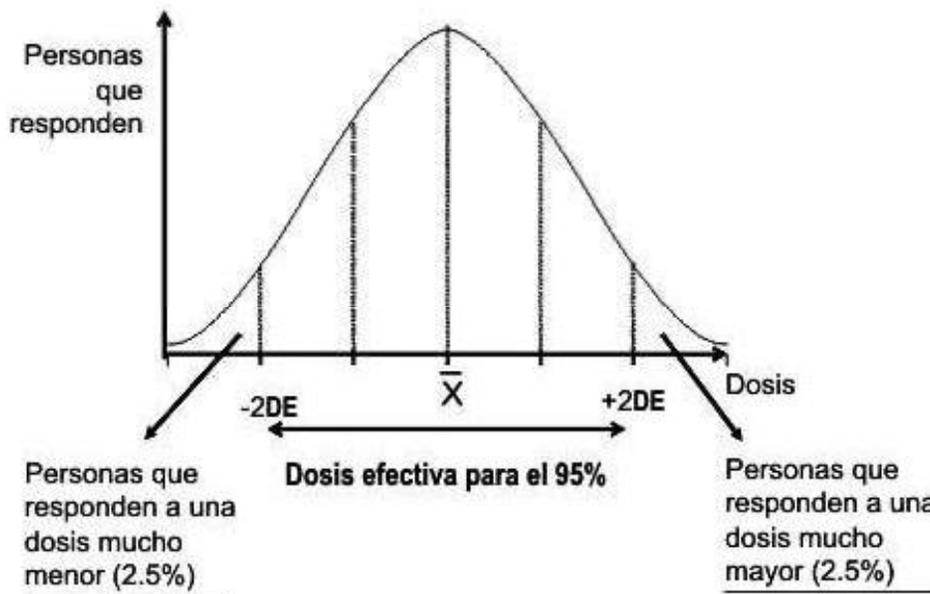
Las dosis de los fármacos son calculadas experimentalmente por el laboratorio investigador, para explicar el método hagamos un ejemplo.

Se desea calcular la dosis para producir sueño de un nuevo producto, se toma una población homogénea (edad, peso, etc.), por ejemplo, mil personas a las cuales se les va a empezar a suministrar dosis ascendentes del fármaco a partir de 10 mg, y los resultados son:

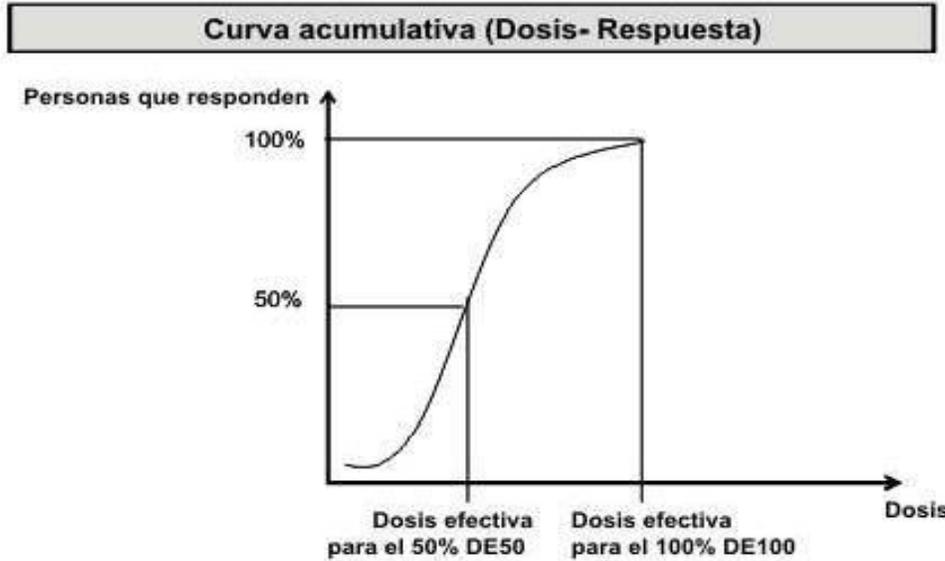
A	B	C
Al completar una dosis de:	Se duermen:	Lo que significa que la sumatoria de dormidos es:
10 mg	25	25
20 mg	80	105
30 mg	145	250
40 mg	500	750
50 mg	145	895
60 mg	80	975
70 mg	25	1000

La columna B permite construir una curva normal de la respuesta de esa población a las dosis del fármaco hipnótico y nos permite calcular la dosis promedio recomendada (40 mg en este caso) y los extremos terapéuticos (20 a 60 mg en este caso). Las dos colas de la curva nos representan pequeños porcentajes de la población (2.5% cada cola) que responderán excesivamente a una pequeña dosis (10 mg en este caso) o que requerirán dosis muy altas para responder (70 mg en este caso).

**Curva normal de dosificación**



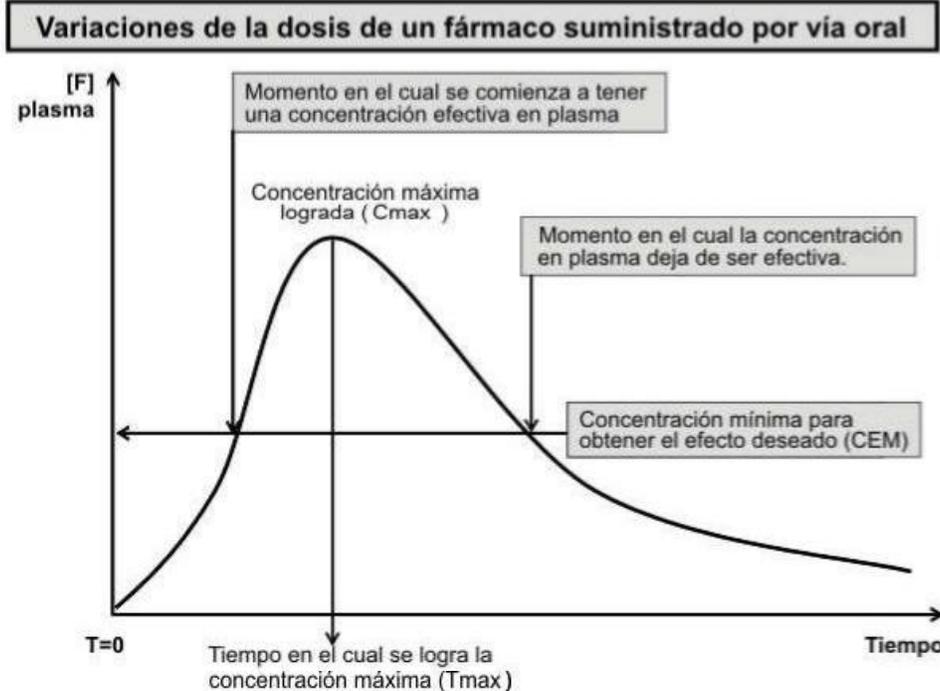
La columna C va sumando las personas que van teniendo el efecto, con ella se puede construir lo que conoce como curva acumulativa y permite calcular lo que se conoce como Dosis Efectiva 50 (DE50) y Dosis Efectiva 100 (DE100), en otras palabras, la dosis que es efectiva para el 50% de las personas y la dosis que será efectiva para todas la personas.



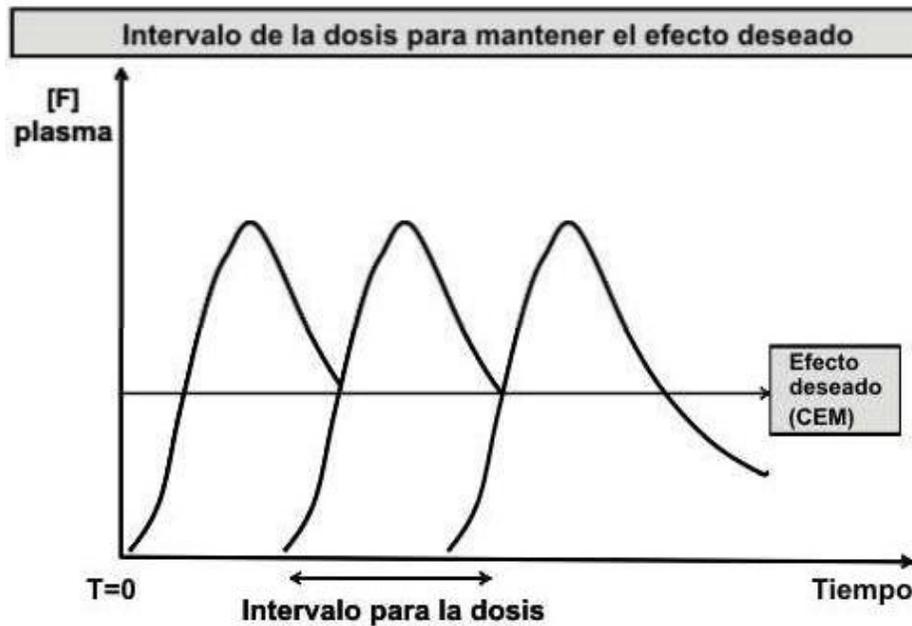
### Intervalo de la dosis

Se debe dar una nueva dosis del fármaco cuando se considera que las concentraciones plasmáticas están por debajo de la cantidad mínima requerida para lograr el efecto, esto se denomina **concentración efectiva mínima (CEM)**.

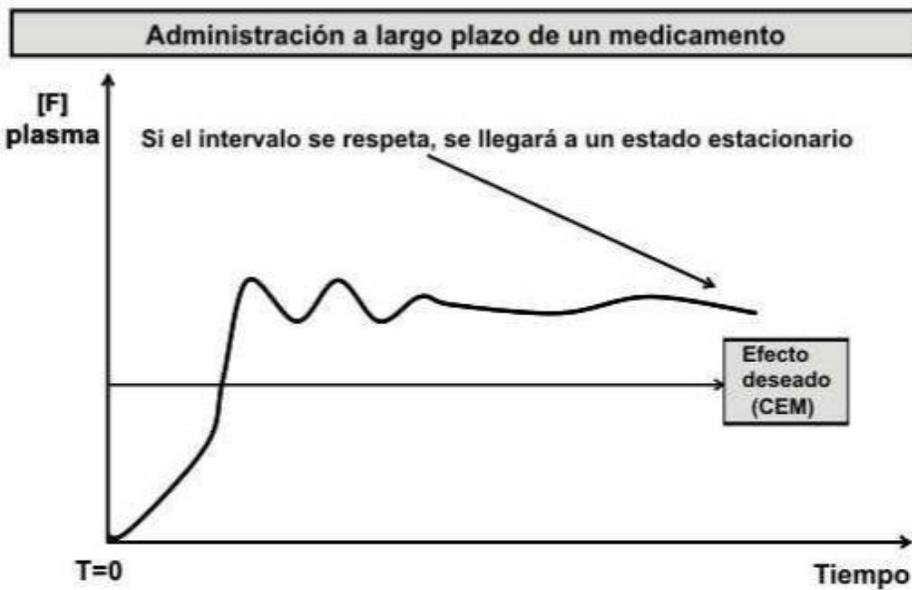
Por ejemplo, si un fármaco se suministra por vía oral, éste empezará a absorberse y aparecerá en el plasma, esta concentración en plasma ( $[F]_p$ ) irá en ascenso hasta cuando termine la absorción. A partir de ese momento la concentración descenderá por acción de la biotransformación y la excreción del fármaco. Se requiere una concentración mínima en plasma para lograr un efecto:



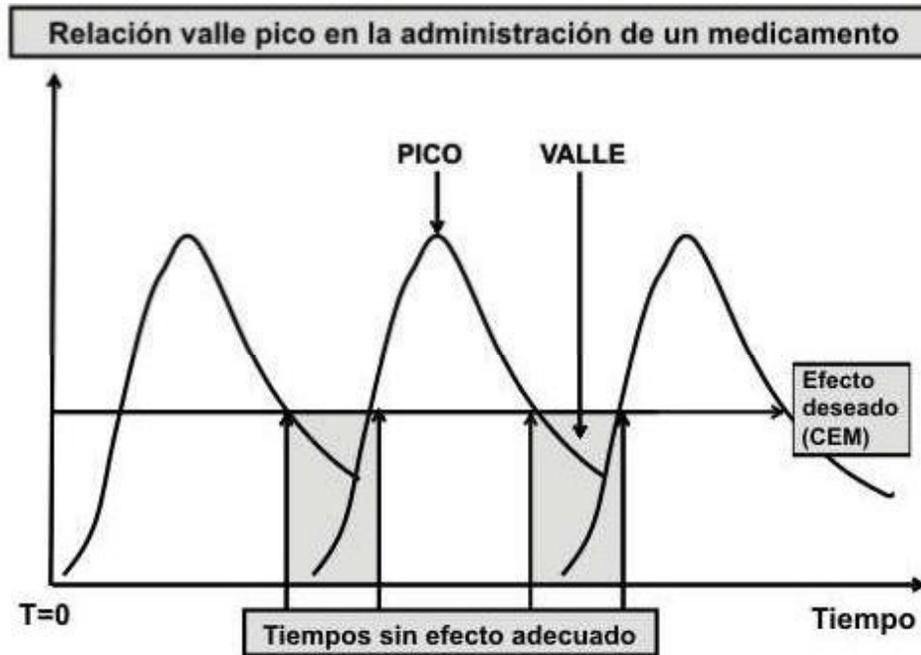
Esto significa que si se desea mantener un efecto terapéutico se debe suministrar una nueva dosis del fármaco antes de que la concentración plasmática baje del punto límite:



Cuando un fármaco se suministra en la dosis adecuada y en el intervalo adecuado durante largo tiempo, por ejemplo en el tratamiento de un paciente hipertenso, el nivel plasmático del fármaco tiende a estabilizarse:



Pero si el medicamento no se suministra en el intervalo adecuado, la  $[F]_p$  del fármaco bajará por debajo del límite deseado y la enfermedad o el síntoma puede empeorar, corriéndose riesgos terapéuticos:



Es importante por lo tanto conservar la posología del fármaco para mantener la concentración plasmática por encima del mínimo requerido para un buen efecto.

En el caso de antibióticos, la concentración efectiva mínima (CEM) es conocida como concentración inhibitoria mínima (CIM) y es muy usada para definir el mejor antibiótico a utilizar.



### 3

## Investigación farmacológica

La efectividad terapéutica de un fármaco depende del principio activo y de factores psicológicos: **efecto real y efecto placebo**.

Todo fármaco tiene en mayor o menor grado un efecto generado por factores del entorno relacionados con su recomendación: empatía con el médico, sabor, color, tamaño, dolor, costo, fabricante, satisfacción por la atención, etc.

Se sabe por ejemplo que tienen mayor efecto placebo las tabletas rojas y de gran tamaño, los jarabes amargos y las inyecciones dolorosas. Es reconocido que en general ejerce un efecto psicológico positivo utilizar un medicamento de un gran fabricante (*¡Si es Bayer, es bueno!*) o que las personas piensen que un medicamento más caro es mejor.

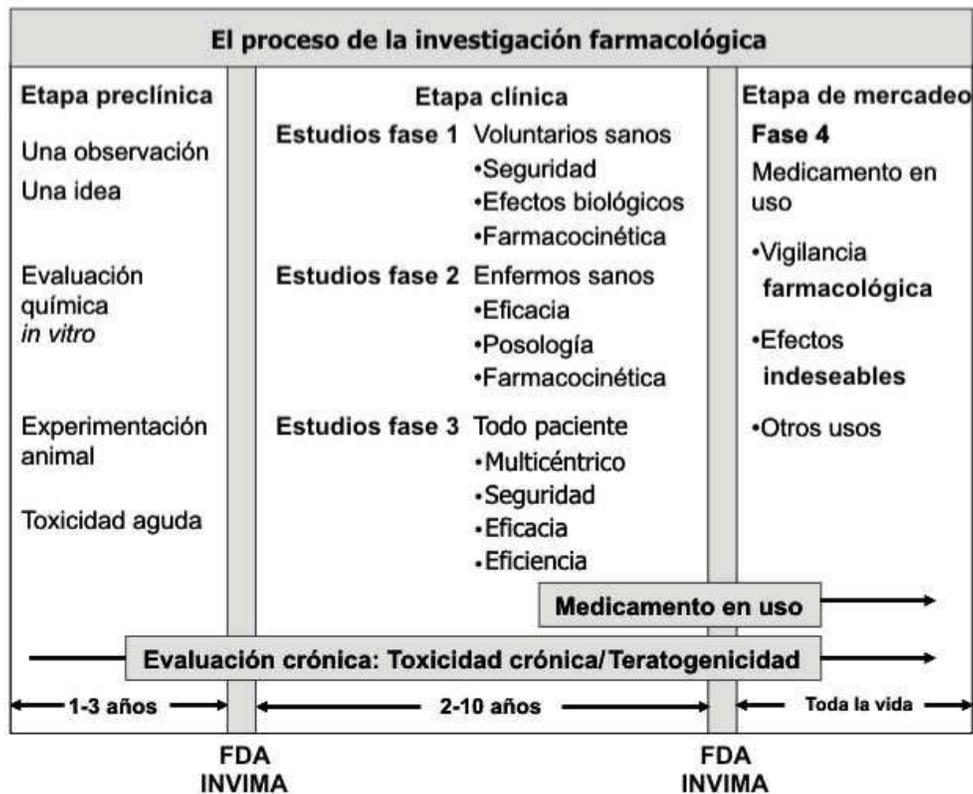
Pero el efecto real también puede ser modificado por diferentes factores que pueden representar errores o sesgos en el resultado final y que deben ser controlados en la investigación. Por ejemplo la farmacocinética y la farmacodinamia pueden alterarse por dietas u horarios de alimentación, por la actividad física y los hábitos del consumidor, por contaminantes ambientales o por trastornos fisiológicos, bioquímicos, inmunológicos o patológicos del sujeto investigado.

Es decir, actúan muchas variables sobre el efecto terapéutico y por lo tanto, la única forma de investigar la efectividad del fármaco es siguiendo de manera estricta diseños epidemiológicos que con respeto a las normas éticas de investigación (Declaración de Helsinki) permitan minimizar errores y sesgos generados tanto por el efecto real como por el efecto placebo.

### **Etapas de la investigación de un fármaco**

El orden estricto de una investigación farmacológica se resume en el cuadro de la siguiente página.

La investigación surge de una observación que lleva a la búsqueda de un principio activo que debe ser evaluado en diferentes especies animales. Esta evaluación animal debe seguir un diseño epidemiológico: deben ser grupos homogéneos, seleccionados al azar y de manera ciega. Además se deben seguir normas de ética de investigación animal y el seguimiento debe hacerse por un periodo adecuado de tal manera que se obtenga información sobre la seguridad del producto. En promedio la evaluación del principio activo *in vitro* y en especies animales dura entre uno y tres años.



Terminada la etapa preclínica, los resultados de investigación deben ser evaluados por entes estatales que autorizarán la investigación en humanos, en Colombia el Invima (Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), en Estados Unidos, la FDA (*Food and Drugs Administration*). Esta evaluación en promedio dura un año y permite pasar a la **etapa clínica** para realizar las tres fases clásicas de la **investigación farmacológica**:

**Fase 1:** con voluntarios sanos se busca evaluar farmacocinética (absorción, distribución, excreción, biotransformación, almacenamiento), algunos efectos biológicos y obviamente seguridad.

**Fase 2:** se investiga el medicamento en enfermos «sanos», es decir, enfermos que únicamente padecen la enfermedad en estudio. Esta fase permite evaluar si el fármaco es efectivo (eficacia) y si tiene ventajas ante los fármacos ya existentes (eficiencia).

**Fase 3:** la investigación se extiende a todo tipo de sujeto con la enfermedad. En esta fase usualmente la investigación se realiza en varios centros y por ello son denominados estudios multicéntricos. Se evalúa de nuevo eficacia y eficiencia, pero sobre todo seguridad.

Una vez ejecutadas estas tres fases de la etapa clínica, las investigaciones son evaluadas por los organismos de control y se autoriza la comercialización del producto o etapa de mercadeo. Durante esta etapa de mercadeo se conservará la llamada **vigilancia farmacológica**,

denominación derivada del concepto de **vigilancia epidemiológica**, que consiste en vigilar la aparición de nuevos efectos deseables e indeseables.

En algunas ocasiones, por la prioridad del uso del fármaco, se autoriza el uso amplio por fuera de investigación antes de formalizar la segunda evaluación gubernamental. Esto se ha visto especialmente en casos de nuevos medicamentos para tratamiento de cáncer o para el control del sida.

Es importante destacar, como puede verse en el cuadro, que desde la etapa preclínica los investigadores deben mantener una estrecha vigilancia de la toxicidad aguda y crónica así como de los efectos sobre poblaciones especiales como niños, ancianos y mujeres embarazadas.

Para cada etapa de las mencionadas se debe desarrollar un diseño epidemiológico adecuado que permita dar confiabilidad a los resultados.

### Recolección de casos

- Son estudios que permiten recoger información sobre un efecto determinado de un fármaco.
- Es la relación simple o pormenorizada de las características interesantes observadas con el uso de un fármaco en los casos de una enfermedad o situación en una población seleccionada arbitrariamente.
- La mayoría de las veces es una casuística personal, institucional o regional.
- Usualmente no se compara nada, solo se informa.
- El valor como evidencia científica es pobre pero puede ser una observación que dé origen al diseño de una investigación más concluyente.

### Ejemplo:

Existen inquietudes acerca de la posibilidad de que las personas que utilizan fenilpropanolamina (FPA) tengan mayor riesgo de hacer un accidente cerebrovascular (ACV). Este estudio revisó 1.000 historias clínicas de casos de ACV en tres hospitales de Cali en busca de alguna evidencia de esta hipótesis. Los resultados fueron:

**Pacientes con ACV y antecedente de uso de FPA**

Hospital 1	170
Hospital 2	210
Hospital 3	124
<b>Total</b>	<b>504</b>

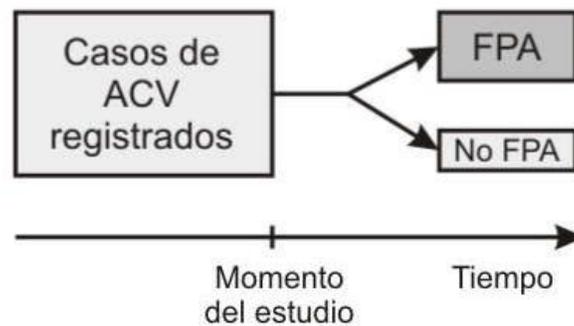
Fuente: Archivos de Historias Clínicas

Estos resultados no permiten obtener ninguna conclusión diferente a la de decir que es frecuente encontrar pacientes con ACV que hayan utilizado FPA, pero no hay aspectos comparativos de importancia. La evidencia que se ofrece es muy pobre pero puede ser punto de partida para diseñar estudios que permitan evaluar la relación.

### Estudios de prevalencia o transversales

- Analizan datos en un momento determinado. El periodo de estudio, por lo tanto, es muy breve.
- Se toma una población con el problema y se le investiga si ha consumido o no el medicamento.
- Se planean para responder ¿Cuál es la situación en este momento?
- Conceden una ligera evidencia científica que genera una hipótesis para otros diseños epidemiológicos.

Si tenemos la inquietud de que FPA puede ser causa de ACV, ¿cuál es la prevalencia del problema en este momento? Se busca una población con el problema en este momento y se le investiga si ha existido consumo del fármaco.



Los resultados serán de este tipo:

#### Casos de ACV en el Hospital Uno - Enero 2003

Sala	FPA	No. FPA	Total
Hombres	120	45	165
Mujeres	130	70	200
<b>Total</b>	250	115	365

Las conclusiones si permiten mejores orientaciones, por ejemplo, razón hombres/mujeres y prevalencia, datos que serán muy valiosos para calcular una muestra adecuada para un estudio experimental.

## Estudios de Casos y Controles

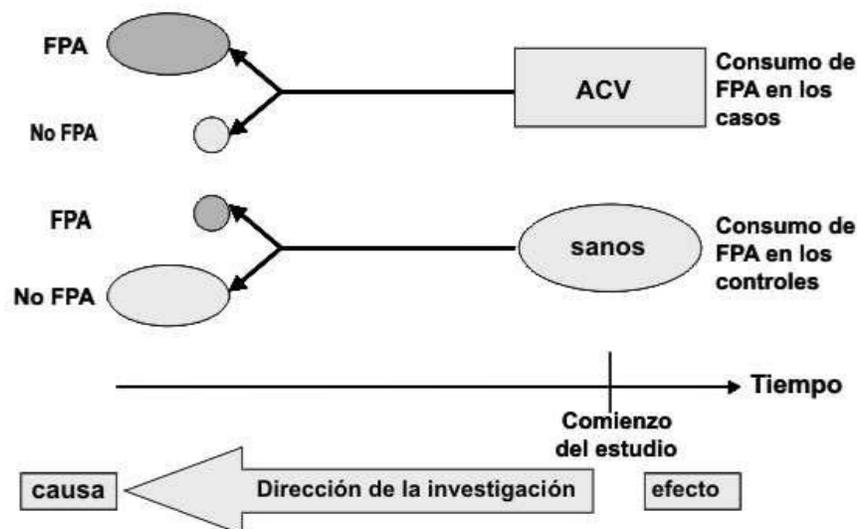
Son especialmente útiles para correlacionar efectos indeseables y se han hecho múltiples investigaciones de este tipo en la historia de la farmacología.

Por ejemplo, el hallazgo de que la cimetidina podía causar ginecomastia fue confirmado de esta manera, se tomaron hombres con ginecomastia (casos) y un grupo similar de controles y se midió el antecedente de consumo previo de cimetidina.

En el caso de la FPA y su relación con ACV, las primeras evidencias también surgieron de estudios de casos y controles:

- ¿Es más frecuente encontrar consumo de FPA entre los pacientes con ACV que entre personas que no tienen ACV?
- Se requiere medir la presencia de consumo de FPA en ambos grupos.
- Se parte de la selección de un grupo de enfermos (casos) y un grupo de sanos (controles) y el análisis va hacia el pasado para verificar el antecedente de consumo de FPA en cada grupo.
- Los grupos deben ser lo más homogéneos posibles. Lo ideal es que la única diferencia sea el factor causal en estudio.

El diseño se resume en el siguiente esquema:



## Estudios de Cohortes

Son estudios especialmente útiles para corroborar la aparición de efectos indeseables, pero eso los hace muy controvertidos por las implicaciones éticas que conlleva la observación de pacientes que consumen un fármaco del cual se sospecha un efecto indeseable, pero es posible realizarlos como seguimiento de efectos benéficos o cuando no existen opciones para la terapia que se observa.

Por ejemplo, sería posible observar la relación entre un tratamiento para el sida y la mejora de la calidad del sueño.

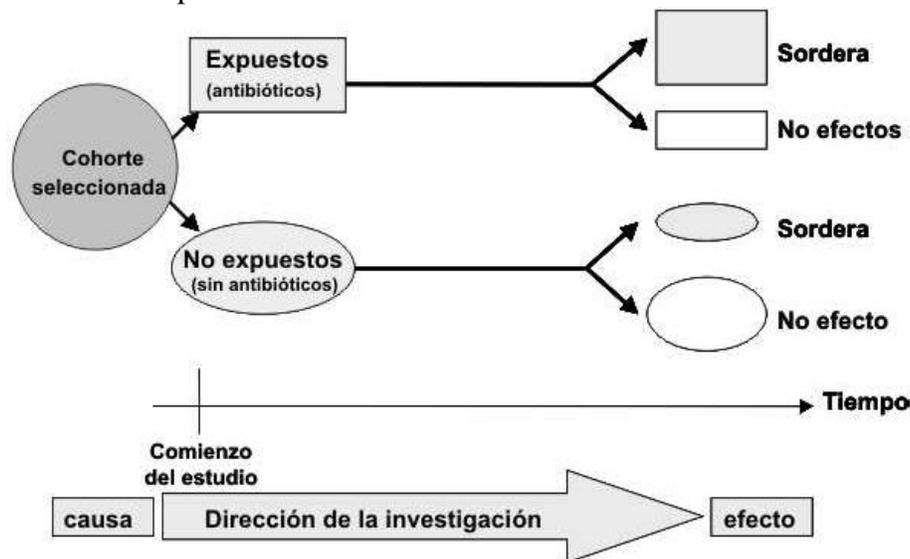
O es posible observar durante años a pacientes en tratamiento antihipertensivo convencional (no experimental) y evaluar otros factores: apetito, función sexual, sueño, etc.

**Ejemplo:** se desea evaluar la pérdida de agudeza auditiva causada por el uso de aminoglucósidos en recién nacidos prematuros:

- Se trata de «seguir» recién nacidos que en algún momento recibieron aminoglucósidos y otros que no y observar si pierden agudeza auditiva a más temprana edad.
- Se pretende medir la aparición (incidencia) de pérdida auditiva en los dos grupos de niños.
- Se deben seleccionar los dos grupos (expuestos y no) e ir controlando la agudeza auditiva en un período de tiempo.
- Otros factores de riesgo deben ser similares en ambos grupos.

Este diseño no impide ofrecer tratamiento a aquellos bebés en los cuales se encuentre pérdida de la agudeza auditiva.

El diseño queda así:



## Ensayos o Experimentos Clínicos (EC)

Son los estudios más importantes para definir la eficacia y la eficiencia de un fármaco.

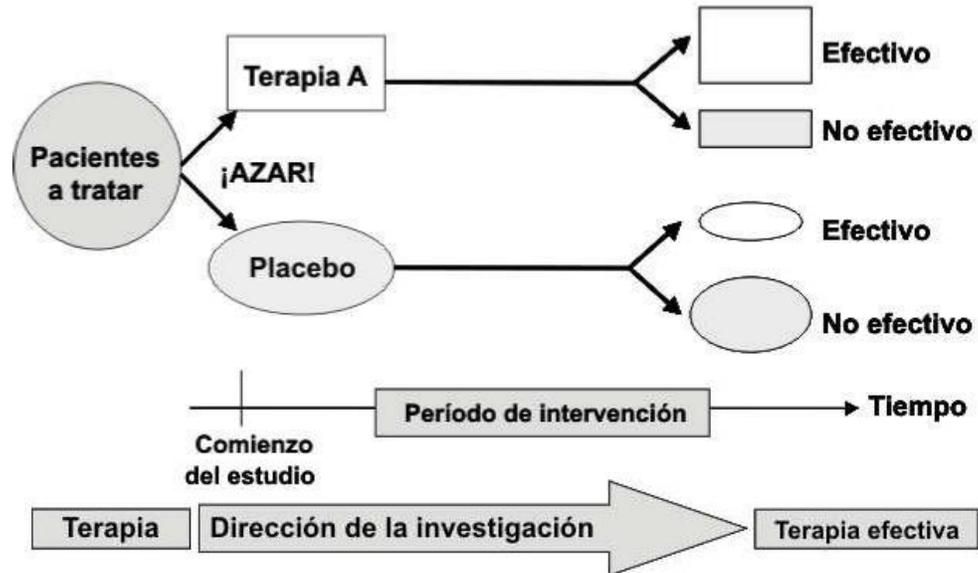
- En el ensayo clínico el fármaco en experimentación se compara con un placebo para medir su eficacia o con otro fármaco en uso para medir eficiencia.
- Las implicaciones éticas son de fundamental importancia y no se deben realizar sin consentimiento firmado de los sujetos experimentales.
- Deben minimizarse factores de confusión.
- Las terapias se asignan al azar y de manera ciega.

Básicamente se utilizan dos diseños:

- Con controles concurrentes independientes asignados al azar (estudios aleatorios o randomizados) y ciegos.
- Cruzados (autocontroles).

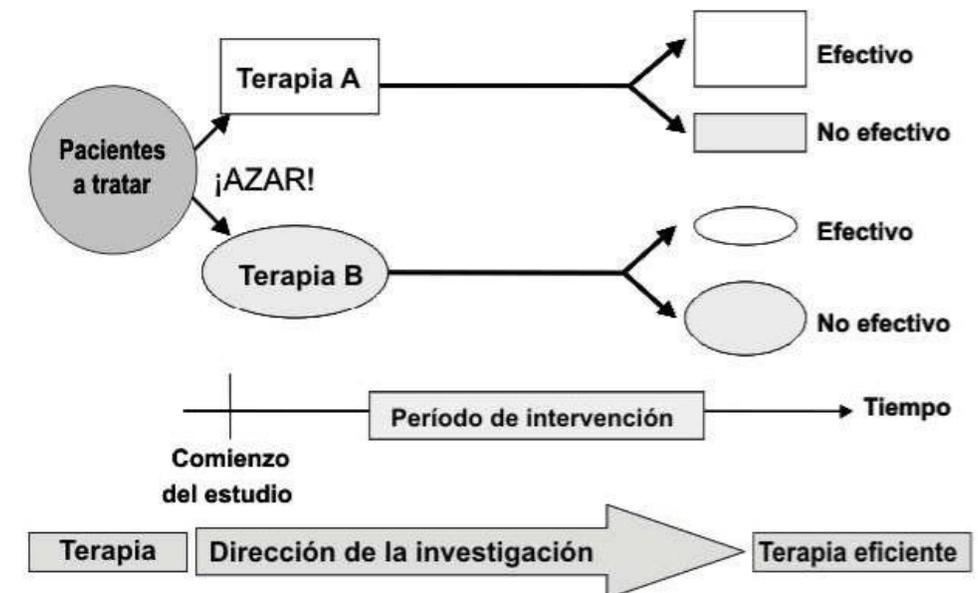
### Diseño para un estudio de eficacia

En este caso se compara el fármaco en estudio contra un placebo:



### Diseño para un estudio de eficiencia

Es muy similar, pero en este caso la terapia en experimentación se prueba frente a una terapia existente, idealmente la mejor terapia existente.



### Diseño secuencial

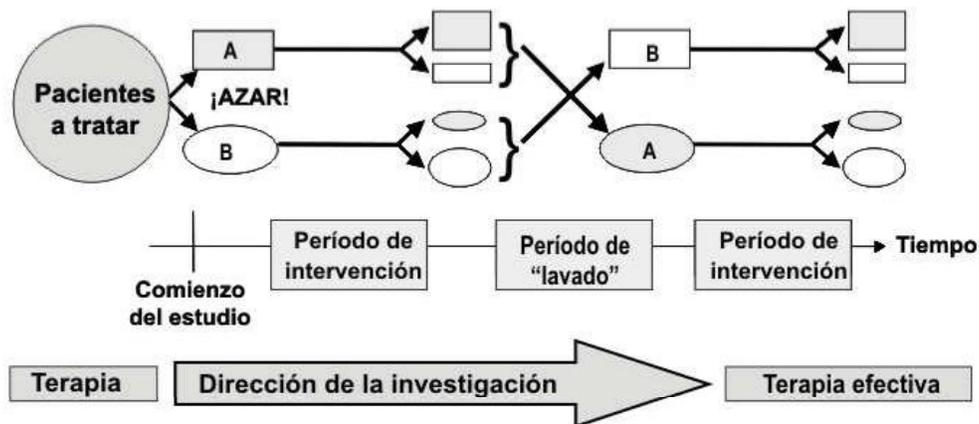
Con el diseño secuencial se quiere alcanzar conclusiones rápidas para que los pacientes puedan beneficiarse del mejor tratamiento. Es especialmente útil cuando se están estudiando fármacos para enfermedades de elevada mortalidad (cáncer, sida, etc.).

Es un ensayo clínico controlado que se diseña por parejas, en el cual cada sujeto recibe al azar y de manera ciega uno de los dos tratamientos, los resultados se van sometiendo a un análisis estadístico especial que permita determinar en qué momento hay suficiente evidencia para considerar a uno de los tratamientos como superior y generador de mayor sobrevida.

### Diseño cruzado

Son ideales pero no siempre posibles en farmacología. Cada sujeto es su propio control. Pueden usarse cuando se investigan fármacos que se utilizan para tratamientos puntuales, por ejemplo, evaluación de analgésicos.

Los diseños cruzados también se utilizan en estudios de biodisponibilidad.



Un ejemplo clásico de diseños cruzados son los realizados para ensayar fármacos en el tratamiento de la dismenorrea. Se selecciona un grupo de mujeres que en cada ciclo menstrual presenten el problema y se utilizan alternativamente los medicamentos en investigación.

El tiempo de lavado de cada fármaco se calcula según la vida media de cada fármaco, se acepta que debe ser mínimo de cinco veces la vida media, pero lo usual es que se den cuatro semanas (28 días) de intervalo.

### Estudios de equivalencia farmacológica

Con el auge de productos que contienen un mismo principio activo o productos «copia» o «me too» se ha hecho necesario establecer pautas

de evaluación de equivalencia real entre ellos. Esta equivalencia puede discriminarse en cuatro tipos:

### **Equivalencia química**

Se refiere a composición y características químicas. ¿El producto «copia» corresponde químicamente (analíticamente) al mismo principio activo? ¿Las características fisicoquímicas son equivalentes?

Los estudios de equivalencia química se realizan en el laboratorio, además de análisis químicos corrientes, usualmente se incluyen técnicas de cromatografía o de espectrofotometría.

### **Equivalencia farmacéutica**

Se refiere a las características de la forma farmacéutica. ¿Es equivalente un producto en tabletas con otro en grageas o en cápsulas? ¿Son equivalentes los excipientes, los saborizantes? ¿La desintegración y la disolución de la forma farmacéutica son equivalentes?

### **Equivalencia biológica**

Es la verdadera biodisponibilidad y se refiere a la comparación del comportamiento dentro del organismo humano. Estos estudios comparan datos básicos de farmacocinética, pretendiendo demostrar que los fármacos están «disponibles» para su acción en cantidades similares y por tiempo similar.

Se realizan suministrando, a personas sanas, cada uno de los fármacos en evaluación, y midiendo diferentes variables farmacocinéticas de las cuales se han estandarizado las siguientes tres para el análisis:

- Concentración máxima (C<sub>max</sub>).
- Tiempo al cual ocurre la concentración máxima (T<sub>max</sub>).
- Área bajo la curva (ABC).

El diseño que se realiza es de tipo cruzado, por lo cual cada caso es su propio control.

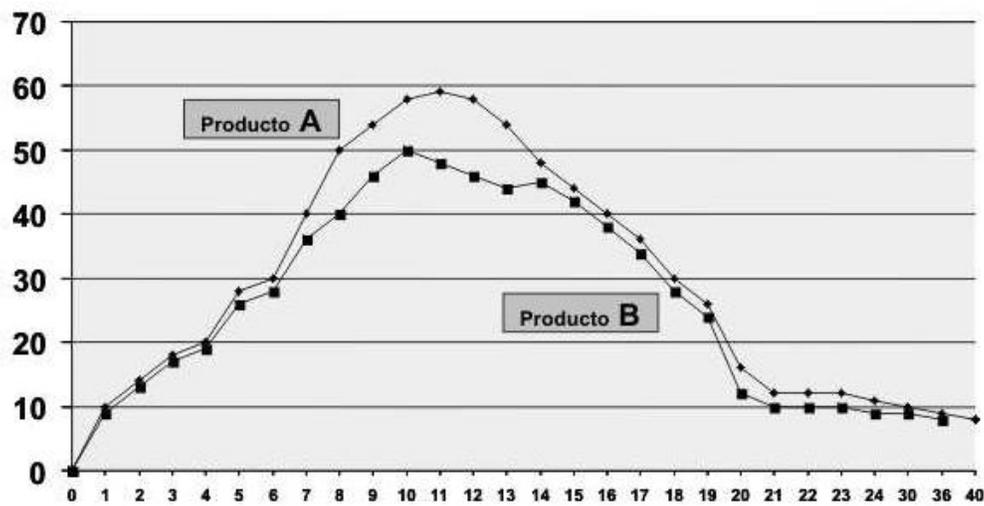
La siguiente información corresponde a un estudio hecho para comparar la biodisponibilidad de dos presentaciones comerciales de ciclosporina, el producto original (A) y una copia (B).

El estudio fue realizado en 30 sujetos divididos en dos grupos de 15 cada uno, en la primera sesión, un grupo recibió una dosis de la ciclosporina A y el otro grupo la misma dosis de ciclosporina B.

Se tomaron 12 muestras de sangre para análisis farmacocinético, cada hora durante 48 horas, tiempo durante el cual los sujetos experimentales estuvieron sometidos a las mismas condiciones dietéticas y ambientales.

Catorce días después de la primera sesión se realizó una segunda evaluación en la cual se hizo el entrecruzamiento de los grupos y se conservaron las demás variables iguales.

La graficación de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina fue la siguiente:



Y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos mostró:

Parámetro*	Ciclosporina A de referencia	Ciclosporina B en prueba	Diferencia
Cmax (ng/ml)	2.090,94	1.898,00	9,2
Tmax (horas)	1,9	1,9	0
ABC (ng.hora/mL)	252.415,1	217.034,6	14
Vida media (horas)	8,85	8,98	-0,13
Volumen de distribución(L/kg)	1,68	1,70	-0,02
Constante de excreción(L/hora)	0,0783	0,0772	0,0011
Depuración (mL/min/kg)	9,06	9,05	0,01

La biodisponibilidad absoluta de un producto se define como el porcentaje de la ABC cuando se suministra el mismo producto por vía oral, con respecto a la ABC cuando se suministra por vía endovenosa.

$$\text{Biodisponibilidad absoluta} = \frac{\text{ABC oral}}{\text{ABC venoso}} \times 100$$

En los estudios de biodisponibilidad comparativa entre dos productos de diferente marca, los dos productos se suministran por la misma vía y se compara la ABC del producto estándar o de referencia (el «original») con la ABC del producto en evaluación (la «copia»). En este caso se habla de biodisponibilidad relativa y se compara así:

$$\text{Biodisponibilidad relativa} = \frac{\text{ABC producto prueba}}{\text{ABC producto referencia}} \times 100$$

Para el estudio de ciclosporina, la biodisponibilidad relativa fue 86% con intervalos de confianza de 79-93% y un coeficiente de correlación de 0,83. A grandes rasgos, significa que el producto B en ensayo tiene una biodisponibilidad 14% menor a la del producto de referencia.

Los estándares de la farmacocinética consideran equivalentes biológicos dos fármacos que no difieren más del 20% en su ABC y en su Cmax, por lo cual, en este caso, los productos podrían considerarse equivalentes desde el punto de vista farmacocinético.

Es importante tener en cuenta que la interpretación de estos estándares de farmacocinética dependerán de la estrechez de la ventana terapéutica del producto en ensayo, razón por la cual, la mejor evidencia la suministrarán los estudios clínicos.

### **Equivalencia clínica**

Busca comparar el efecto de cada uno de los fármacos en personas enfermas y es la equivalencia que da pautas definitivas para declarar similares dos productos. Son típicos estudios de eficiencia farmacológica, por lo cual, el diseño más adecuado para investigarla es el ensayo clínico controlado realizado de manera aleatoria y multicéntrica.

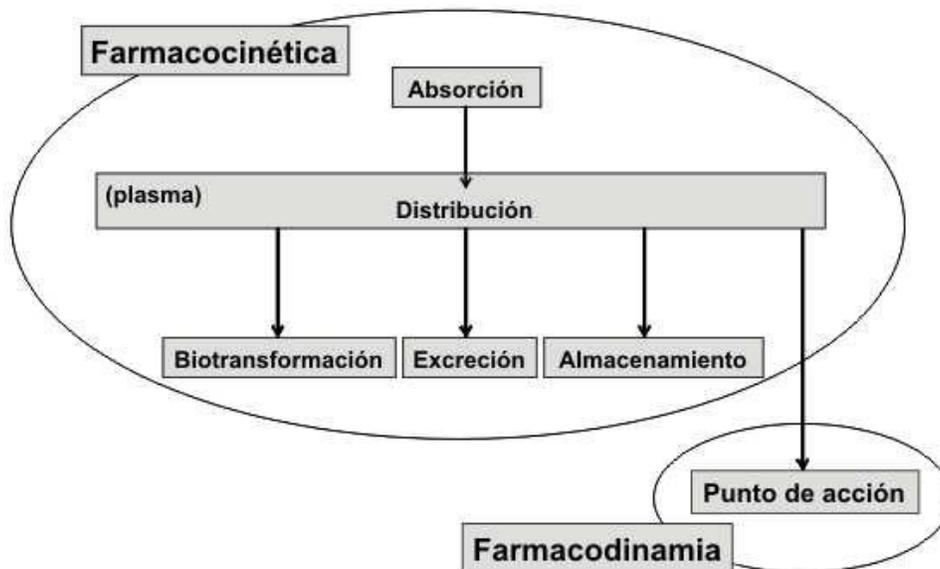


## 4

## Farmacocinética en cinco palabras: absorción, distribución, biotransformación, almacenamiento y excreción...

La interacción de un medicamento con el organismo implica dos procesos farmacológicos conocidos como **farmacocinética** y **farmacodinamia**.

La farmacocinética se refiere al movimiento del fármaco dentro del organismo («cinética») e incluye aspectos fisiológicos que comienzan con la administración del fármaco y continúan con su absorción, distribución, interacción con receptores secundarios (silenciosos o puntos de pérdida), su biotransformación y, finalmente, la excreción de él o los metabolitos. En términos simples, se dice que «*farmacocinética es lo que el organismo hace al fármaco*».



La farmacodinamia se refiere al mecanismo de acción del fármaco, a su interacción con el receptor principal y los resultados de esa acción (efectos). En términos simples, se dice que «*farmacodinamia es lo que el fármaco hace al organismo*».

Estos aspectos son ampliamente influidos por la variabilidad biológica individual, fisiológica o patológica.

## **Absorción**

Se define la absorción como el proceso de transporte del fármaco desde su entrada al organismo hasta su llegada al plasma, esto implica el paso a través de membranas biológicas y puede involucrar cualquiera de los mecanismos de transporte a través de membranas: difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis, filtración.

El principal mecanismo de transporte a través de membranas utilizado por los fármacos es la difusión pasiva, por lo cual la liposolubilidad de la sustancia es determinante de la velocidad de absorción.

La absorción dependerá de:

### **Variables farmacéuticas:**

- Vía de administración
- Forma y presentación farmacéutica

### **Variables bioquímicas y fisiológicas:**

- Desintegración de la presentación farmacéutica. Es el aumento de la superficie de contacto con el medio acuoso.
- Disolución del principio activo. Es la unión del fármaco con el medio acuoso, dando por resultado un líquido homogéneo.
- Carga iónica.
- Gradientes de concentración, químico y eléctrico.
- Liposolubilidad del soluto.
- Ionización del soluto.
- Tamaño molecular.
- Existencia de sustancias transportadoras.
- Energía metabólica (ATP).

### **Variables físicas y patológicas:**

- Flujo sanguíneo.
  - Mejor absorción en el intestino que en el estómago.
  - La masa muscular será determinante del flujo.
  - Los pacientes hipotensos tendrán poca absorción subcutánea.
- Área de absorción.
  - Cirugías que hayan mutilado el estómago o el intestino, p.ej.
  - Los alvéolos pulmonares constituyen una enorme superficie de absorción.
- Tiempo de contacto.
  - La motilidad gastrointestinal influirá positiva o negativamente en la absorción.
  - La ingesta de alimentos o de otras sustancias puede alterar la absorción.
  - La ansiedad disminuye el vaciamiento gástrico.

## Distribución

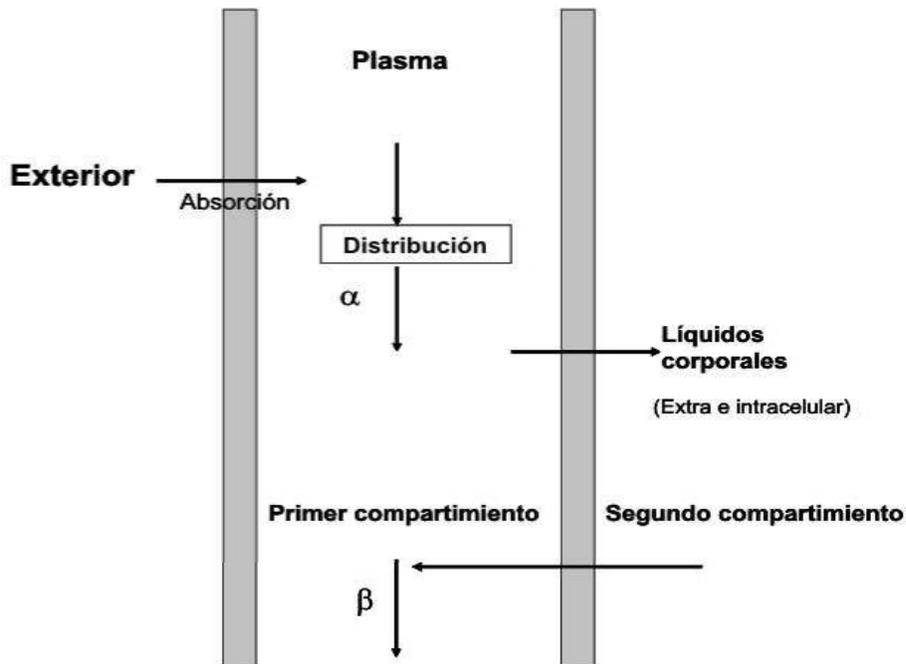
Una vez el fármaco se encuentra en el plasma, es distribuido, es decir, es transportado a todas las células del organismo. En la distribución plasmática es necesario tener en cuenta:

- En el plasma, un porcentaje variable de medicamento se une a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, quedando entonces una fracción libre de fármaco (activa) y una fracción unida a proteínas (inactiva).
- El fármaco disponible para pasar al líquido extravascular será la fracción libre, pero la fracción ligada se va haciendo libre según la velocidad de disociación fármaco-proteína.
- Muchos fármacos requieren una dosis inicial alta para saturar las proteínas. La vida media de estos fármacos igualmente será larga.
- Puede presentarse toxicidad al usar dos o más fármacos con elevada unión proteica.
- En la medición de niveles plasmáticos es necesario hacer ajuste para calcular fármaco libre.
- Un fármaco con elevada unión proteica se acumula más fácil.
- El estado proteico del paciente va a modificar la distribución.

El volumen de distribución del cuerpo humano se calcula teóricamente según el peso corporal, si pensamos en una persona de 70 kilos, a quien se le suministrará 100 unidades intravenosas de un fármaco, encontraríamos que ese fármaco se distribuiría así:

	Primer compartimiento	Segundo compartimiento	
	Plasma	Inter celular	Intra celular
Concentración del fármaco (100 UI) →	100/3.5	100/14	100/42
Volumen (litros) →	3.5	10.5	28
% de peso corporal →	5	15	40
	EXTRACELULAR (LEC) 1/3		INTRACELULAR (LIC) 2/3
	← Aproximadamente 60% del peso corporal →		

La distribución al primer compartimiento (plasma) se conoce como distribución alfa, una vez el fármaco comienza a penetrar a los tejidos se iniciará un contraflujo: el fármaco entra y sale de los tejidos. Esta nueva distribución del fármaco que regresa de los tejidos a la sangre es llamada distribución beta.



El volumen de distribución (Vd) de un fármaco será entonces aproximadamente de 42 litros en un humano de 70 kilos. Pero un fármaco podría distribuirse en un volumen mayor, y esta capacidad se conoce como volumen aparente de distribución (Va). Los fármacos que tienen un Va mayor al Vd de un cuerpo lograrán una mayor concentración en los tejidos y esto puede ser útil, especialmente en tejidos de poca penetración (ojo y hueso, por ejemplo) o cuando la irrigación sanguínea está disminuida (vasoconstricción diabética, por ejemplo).

Fármaco	Va	Concentración en tejidos en un hombre de 70 kilos
A	42	1
B	84	2
C	168	4

### Biotransformación

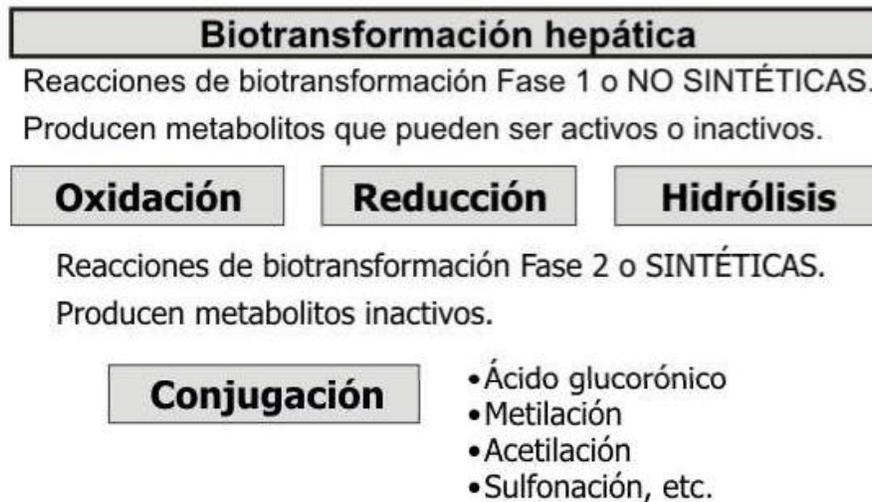
El organismo busca biotransformar los fármacos en sustancias menos liposolubles y así lograr su eliminación.

La biotransformación, a veces llamada **metabolismo**, puede ocurrir en muchos órganos, incluso en el plasma, pero el mayor órgano biotransformador del cuerpo humano es el **hígado** y por ello, los medicamentos

que se dan por vía gastrointestinal están expuestos a una biotransformación temprana, antes de ser distribuidos, proceso denominado **metabolismo del primer paso**

Cuando un fármaco se biotransforma, no necesariamente pierde su capacidad de acción. Por lo general, la primera fase de la biotransformación, denominada **de reacciones no sintéticas**, puede convertir la sustancia original en una sustancia cuantitativa y cualitativamente distinta, un tóxico o una sustancia inactiva. En el hígado es realizada por las denominadas enzimas microsomales (Sistema p450).

La segunda fase de la biotransformación, denominada de **reacciones sintéticas**, es básicamente reacciones de conjugación y siempre darán origen a sustancias inactivas que se excretan. Las reacciones de conjugación no son exclusivas para los fármacos (bilirrubina, p.ej.), y además son mecanismos saturables.



Hay fármacos que pueden alterar la biotransformación de otros, e incluso la de ellos mismos. Si un fármaco estimula a las enzimas microsomales a trabajar más, el metabolismo de otros (e incluso el de ellos mismos) se hará más rápido, causando el fenómeno llamado tolerancia. Estos fármacos se conocen como **inductores enzimáticos** y un ejemplo clásico de inductor es el fenobarbital.

Igualmente, existen fármacos que inhiben las enzimas que metabolizan a otros. Habrá acumulación del fármaco no metabolizado. Estos fármacos se conocen como **inhibidores enzimáticos** y algunos bloqueadores H2 son ejemplos.

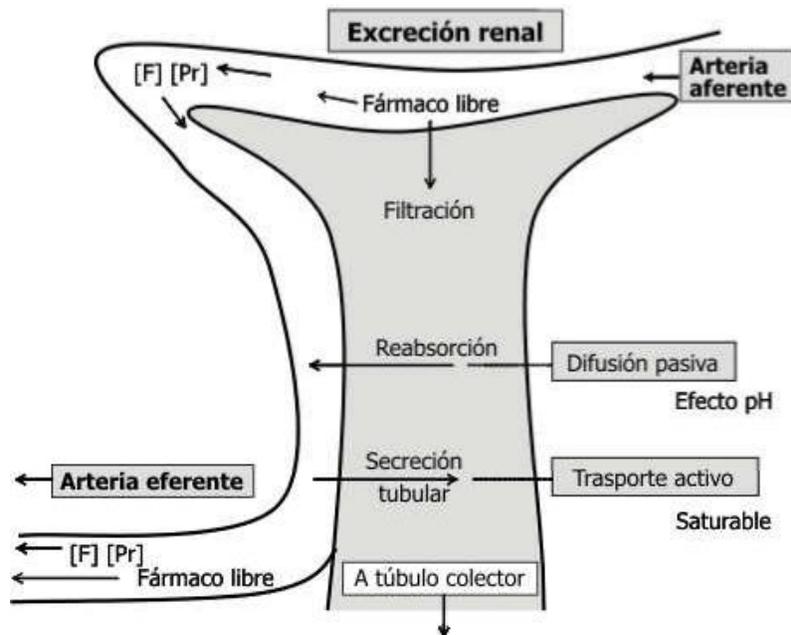
### Excreción

Eliminación y excreción no son lo mismo. Excreción se refiere solo a la capacidad de sacar un fármaco del organismo, mientras que eliminación es la suma de la excreción más el poder biotransformador del organismo en metabolitos inactivos.

Muchos órganos tienen capacidad excretora, pero el más importante es el riñón y su excreción urinaria. Secundariamente, el hígado excreta a través de la bilis y las heces. Los gases y los líquidos volátiles como el alcohol se excretan muy bien por vía pulmonar cuando se invierte la relación plasma/aire. El sudor, la saliva, la leche, etc., pueden ser maneras muy ineficientes de excreción de fármacos.

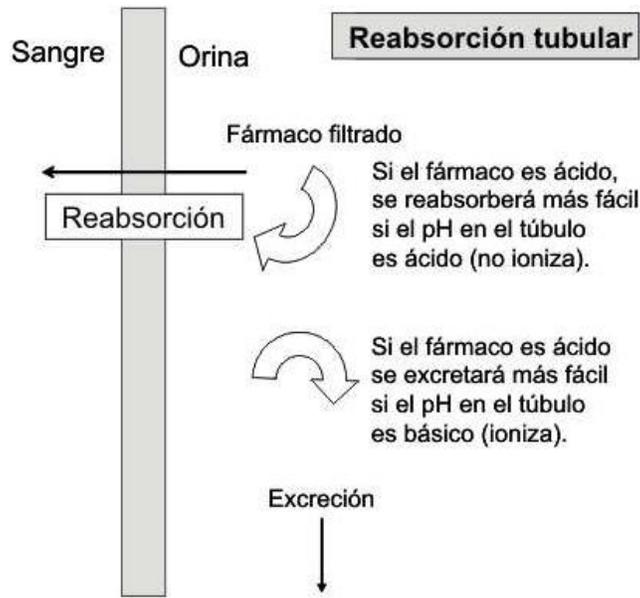
La excreción renal se cumple en tres fases:

- Filtración glomerular.
- Reabsorción (resorción) tubular.
- Secreción tubular.

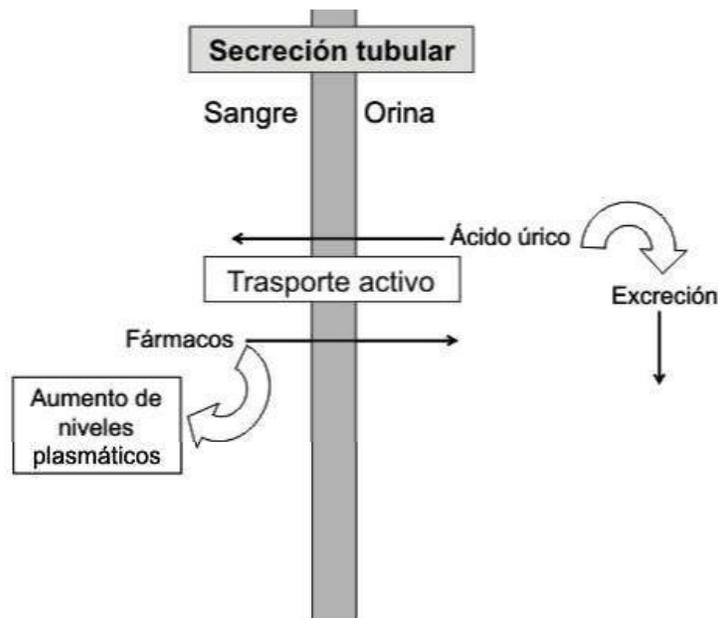


La reabsorción se hace por difusión pasiva y puede ser modificada cambiando el pH urinario. En caso de intoxicaciones, es factible usar esta técnica para facilitar la excreción del tóxico. Por ejemplo, se puede aumentar la excreción de la aspirina (ácido acetilsalícilico), suministrando bicarbonato de sodio endovenoso, igualmente se puede aumentar la excreción de las amfetaminas (p.ej., «éxtasis»), suministrando un ácido como ácido ascórbico (vitamina C).

La secreción tubular se realiza por transporte activo, por lo cual es saturable. El mismo transporte activo que expulsa fármacos reintroduce al organismo algunas sustancias como el ácido úrico, por esa razón los bloqueadores del transporte activo aumentan las concentraciones del fármaco en plasma y aumentan la excreción de ácido úrico (uricosúricos).

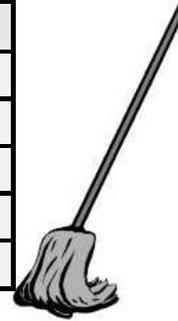


Frecuentemente la excreción renal sigue una cinética de primer orden, es decir, siempre se excretará una fracción del fármaco y no una cantidad fija. Teóricamente, la excreción de un fármaco no terminaría nunca, desde el punto de vista práctico se considera que existen cantidades insignificantes de un fármaco en plasma cuando han transcurrido cinco vidas medias.



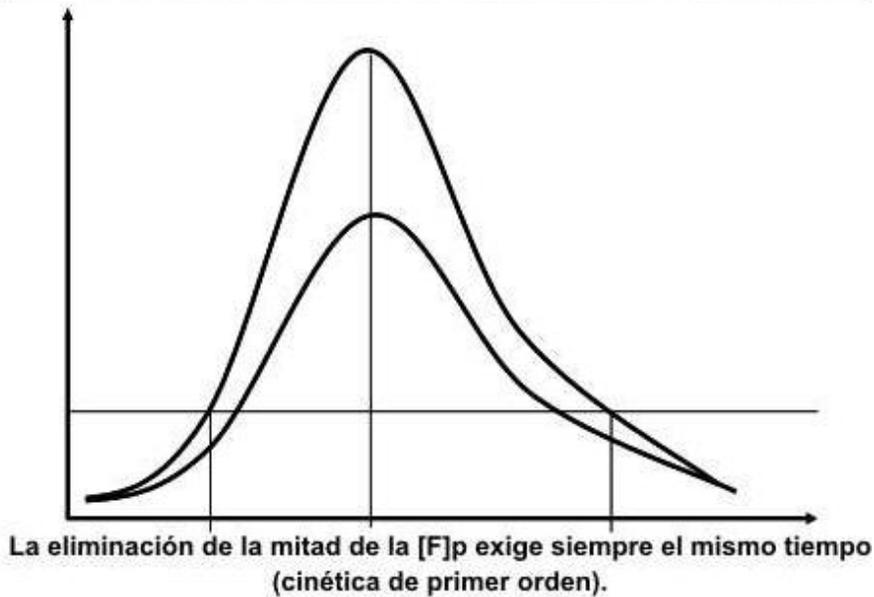
Se denomina **vida media de un fármaco** el tiempo que tarda en disminuir su concentración plasmática a la mitad (50%), esto significa que al transcurrir cinco vidas medias sólo quedará en plasma una concentración de 3.12%, considerada insignificante.

El barrido de un fármaco	
Transcurridos 1 $T_{1/2}$	queda 50% de la [F]
Transcurridos 2 $T_{1/2}$	queda 25% de la [F]
Transcurridos 3 $T_{1/2}$	queda 12.5% de la [F]
Transcurridos 4 $T_{1/2}$	queda 6.25% de la [F]
Transcurridos 5 $T_{1/2}$	queda 3.12% de la [F]



En un fármaco que siga cinética de primer orden, la vida media no se modificará de manera significativa cuando se sumenta la dosis, pues la excreción será la misma fracción (porcentaje) de la cantidad utilizada.

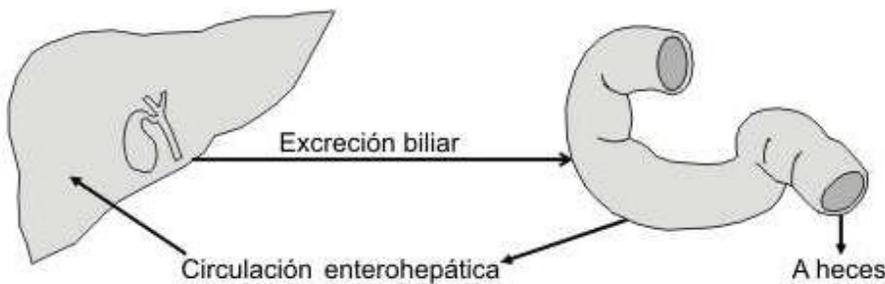
**La vida media de un fármaco se afecta muy poco por la dosis**



Algunos pocos fármacos con cinética de orden cero se excretan en una cantidad fija hasta llegar a cero (p.ej., etanol).

La segunda vía excretora en importancia es la vía hepática-fecal. Los fármacos son excretados en la bilis, parte se reabsorbe en el intestino y parte es expulsada en las heces.

**Excreción fecal**



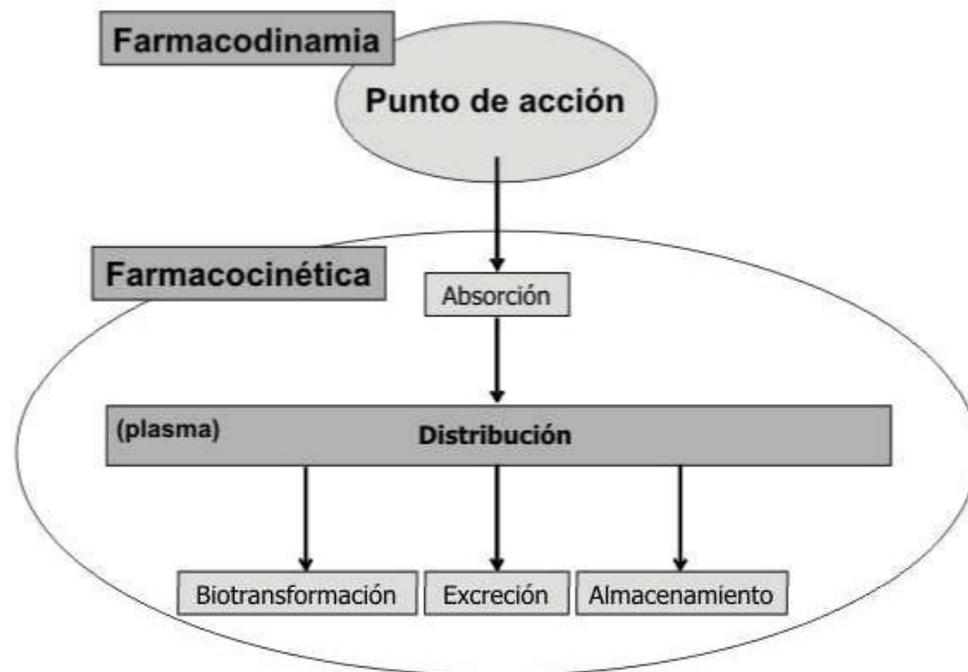
## Almacenamiento

En el organismo existen **tejidos de depósito o almacenamiento de fármacos**. También son denominados receptores secundarios o puntos de pérdida, corresponden a aquellos sitios donde el medicamento se deposita, pero no ejerce la acción farmacológica buscada.

## Los fármacos de acción local

Primero hay acción y efecto y posteriormente se realiza la farmacocinética. Se incluyen aquí fármacos de poca absorción, como los utilizados en: dermatología, terapia ocular, terapia vaginal, ótica.

En este caso, primero ocurre la farmacodinamia y posteriormente la farmacocinética:



Muchos otros fármacos tienen acción local primaria y solo luego de su acción se absorben e inician la farmacocinética:

- Antidiarreicos
  - Caolín
  - Pectina
  - Sales de bismuto
- Laxantes
  - Bisacodilo
  - Fenofaleína
- Antiácidos
  - Hidróxido de aluminio
  - Hidróxido de magnesio
- Anticoagulantes
  - Heparina
- Antiparasitarios
  - Piperacina
- Antídotos
  - Carbón activado
  - Protamina

Incluso, algunas sustancias que se utilizan por vía inhalatoria y los anestésicos locales son considerados también fármacos de acción local.

### Unas palabras finales sobre liposolubilidad

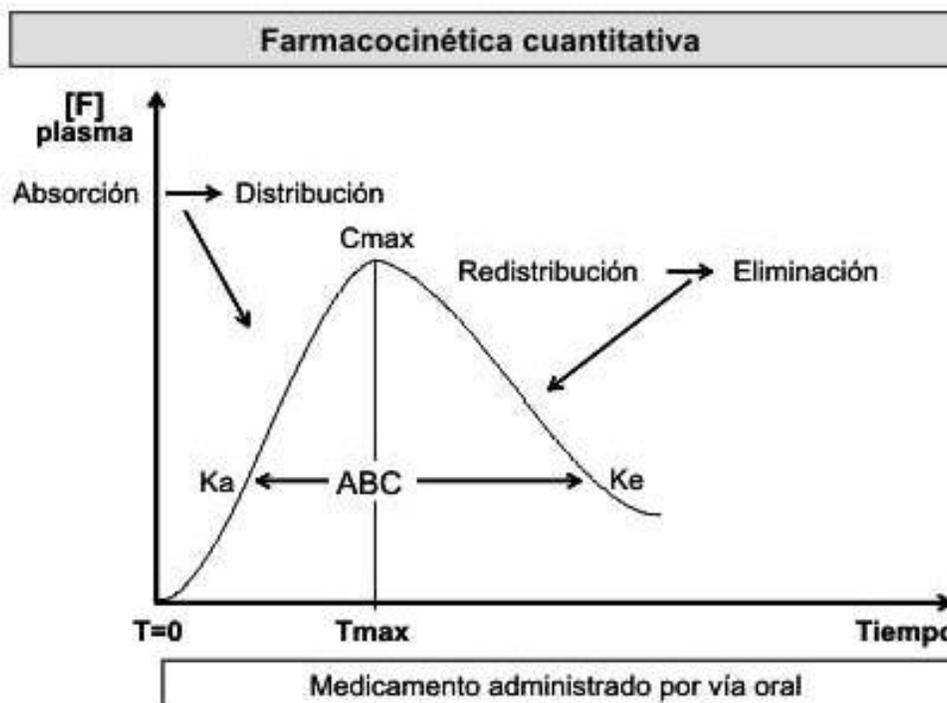
El concepto de liposolubilidad está unido al movimiento del fármaco pues es el mayor definidor del paso a través de las membranas biológicas.

La farmacocinética de un fármaco será diferente si es liposoluble o si es hidrosoluble:

#### Comparación de la farmacocinética entre una sustancia liposoluble y una hidrosoluble

Farmacocinética		Liposoluble	Hidrosoluble
<b>Absorción</b>		Mayor	Menor
<b>Distribución</b>	Penetración tisular	Alta	Baja
	Entrada a SNC	Buena	Mala
<b>Biotransformación</b>	Hepática	Alta	Baja
<b>Excreción</b>	Renal	Baja	Alta
	Hepática	Alta	Baja
<b>Vida media</b>	Corta	Larga	

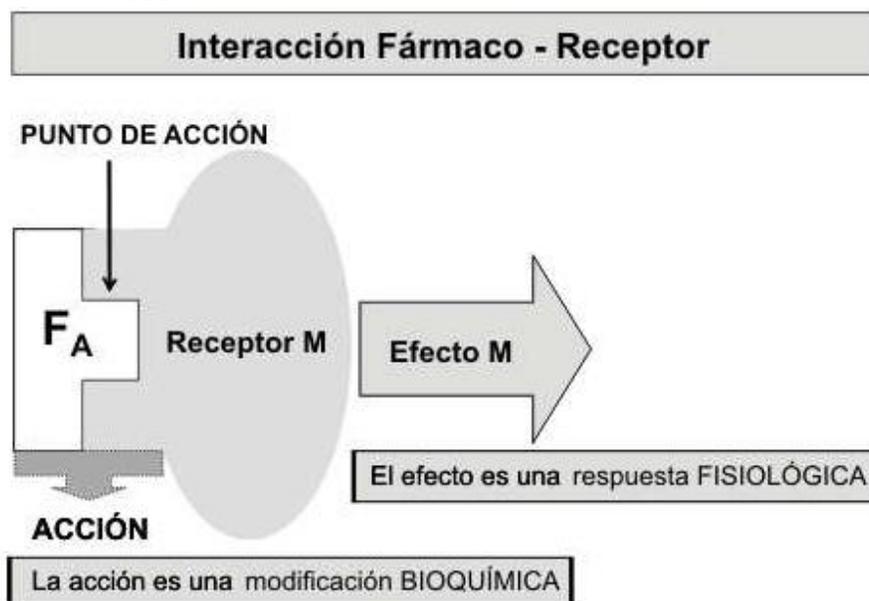
La siguiente gráfica es un resumen de los conceptos de farmacocinética cuantitativa:



## 5

## Farmacodinamia solo en dos palabras: acción y efecto

En su recorrido por el cuerpo humano, el fármaco (sustancia química exógena) interacciona con sustancias químicas endógenas, generando una reacción bioquímica que se manifiesta fisiológicamente. La interacción del fármaco con esa sustancia química endógena es el estudio de la **farmacodinamia**.



La sustancia química endógena es denominada **receptor**, la unión del fármaco con ese receptor se denomina **acción** y la manera como lo hace se denomina **mecanismo de acción**. El resultado de la acción, manifestación fisiológica, se denominará **efecto**.

Los siguientes puntos son los que debe recordar:

- Un fármaco tiene afinidad y especificidad por un receptor.
- La unión fármaco-receptor es reversible.
- Los receptores no son infinitos, se saturan!
- La unión del fármaco con el receptor se denomina acción y la manifestación fisiológica se denomina efecto.
  - La aspirina bloquea la cicloxigenasa y el resultado es disminución de la reacción inflamatoria.
  - El sildenafil bloquea la fosfodiesterasa-5 y el resultado es erección.

- El enalapril inhibe la enzima convertidora de la angiotensina y el resultado es disminución de la presión arterial.
- El fenoterol estimula la adenilciclasa y el resultado es broncodilatación.
- Siempre que un fármaco se una al mismo receptor resultará el mismo efecto, pero no siempre un efecto se debe a un solo receptor:
  - Se puede conseguir el efecto de disminuir la presión arterial:
    - \* Inhibiendo la enzima convertidora de la angiotensina.
    - \* Bloqueando la adenilciclasa.
    - \* Disminuyendo la producción endógena de noradrenalina.
    - \* Aumentando la excreción de sodio.
    - \* Estimulando la producción de óxido nítrico endógeno.
    - \* Estimulando la producción de cininas endógenas.
- Diferentes fármacos pueden unirse a un mismo receptor y causarán en mayor o menor grado los mismos efectos. Estos fármacos se agruparán para mejor identificación farmacológica, por ejemplo, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, bloqueadores H<sub>2</sub>, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), entre otros.
- Un fármaco puede unirse a varios receptores diferentes o unirse a un mismo receptor pero en diferentes órganos, el resultado en ambos casos serán **efectos múltiples**.
- Los efectos múltiples de un fármaco pueden ser **deseables** o **indeseables** según las necesidades individuales de cada persona. Si bien hay efectos indeseables para todas las personas (**efectos adversos**), también hay efectos que pueden ser deseables para una persona e indeseables para otras.
- Si un fármaco incrementa la acción de una sustancia endógena se dice que es **agonista** (un simpaticomimético, por ejemplo), si un fármaco bloquea la acción de una sustancia endógena se dice que es **antagonista** (un antihistamínico, por ejemplo). Algunos fármacos pueden hacer la misma acción de una sustancia endógena, pero de menor intensidad, en ese caso se dice que el fármaco es un **agonista** o **antagonista parcial** (es lo mismo).

### Efectos indeseables

En la bibliografía farmacológica existen muchas formas de clasificar los efectos indeseables. La más clásica los clasifica así:

### Efectos colaterales

Son todos los efectos originados por el mismo mecanismo de acción del fármaco. Son imposibles de evitar, aunque pueden ser de intensidad variable, p.ej., toda persona que consuma aspirina tendrá, en mayor o menor grado, gastritis.

**Efectos secundarios**

No se deben al mismo mecanismo de acción del fármaco, sino que aparecen como un efecto posterior al efecto primario, p. ej., el uso de antibióticos de amplio espectro puede destruir la flora bacteriana normal, posterior al uso del antibiótico pueden aparecer diarreas o infecciones sobreagregadas por hongos

**Efectos tóxicos**

Son efectos debidos a sobredosis del fármaco. Pueden ser efectos muy diferentes a los que normalmente se presentan con el uso del fármaco. Por ejemplo, la sobredosis de aspirina puede causar fiebre.

**Efectos de hipersensibilidad**

Corresponde a una reacción inmunológica contra el fármaco.

- No hay reacción en la primera administración del fármaco.
- Están precedidas de un período de sensibilización.
  - Piel
  - Parenteral
  - Oral
- Son independientes de la dosis:
  - Alimentos
  - Preparación de sustancias
- Pueden ser reacciones inmediatas o tardías: 2 minutos a 28 días
- Puede existir hipersensibilidad cruzada entre fármacos similares (5%).
- Los síntomas reaparecen al contacto con el fármaco y desaparecen al suspenderlo.
- Las reacciones son mucho menos frecuentes en niños que en adultos, en general por debajo de los 2 años son muy raras. En el viejo parecen ser menos frecuentes. No existen diferencias entre los sexos.
- La posibilidad de alergia familiar a fármacos ha sido reportada.

**Dependencia**

La farmacodependencia de tipo psicológico puede ocurrir con cualquier medicamento. La dependencia física solo ocurre con algunos medicamentos.

### Principales fármacos responsables de farmacodependencia

<b>Estimulantes</b>	Cocaína
	Amfetaminas
	Metamfetamina (Éxtasis)
<b>Depresores</b>	Alcohol
	Benzodiacepinas
	Flunitrazepam (Rohypnol®) "Roche"
<b>Analgésicos derivados del opio</b>	Morfina
	Heroína
	Metadona
<b>Cannabinoides</b>	Marihuana
	Hashis
	Tetrahidrocannabinol (THC)
<b>Alucinógenos</b>	LSD
	Mezcalina
	Psilocibina
<b>Otros</b>	Anéstesicos
	Ketamina (Ketalar®)
	Metacualona (Mandrax®)
	Secobarbital (Seconal®)

### Taquifilaxia/Tolerancia

Se denomina así al hecho de requerir una dosis del fármaco cada vez mayor. Si el efecto aparece muy rápido, de una dosis a otra, se denomina taquifilaxia. Si el efecto aparece después de días de tratamiento se denomina tolerancia. Como se dijo, cuando hablamos de biotransformación, la tolerancia usualmente ocurre por estimulación enzimática.

### Idiosincrasia

Se denomina así los efectos indeseables que no se encuentran entre los anteriores y no tienen ninguna explicación farmacológica.

#### Clasificación de efectos indeseables de Edwards & Aronson (Lancet 2000; 356:1255)

1.	Relacionados con la dosis.
2.	No relacionados con la dosis (inmunológicos).
3.	Relacionados con el tiempo de tratamiento.
4.	Ocurren al suspender la droga.
5.	Falla terapéutica (p.ej., anticonceptivos).
6.	Predecibles (p.ej., la gastritis causada por la aspirina).

La clasificación ABCDE de Rawlins & Thompson (*Textbook of adverse drug reactions*. Oxford U. Press) es:

<b>Clasificación ABCDE</b>	<b>Clase A</b>	Son el resultado de la prolongación de la acción farmacológica (toxicidad o falta de especificidad). Se pueden predecir, su incidencia es alta, la morbimortalidad es baja. Son dosis-dependientes por lo que desaparecen o disminuyen al reducir la dosis.
	<b>Clase B</b>	Son aquellas que no tienen nada que ver con su acción farmacológica, por lo que no se pueden predecir. No son dosis-dependientes, la incidencia es baja y su morbimortalidad es alta.
	<b>Clase C</b>	Se refiere a aquellas reacciones adversas que ocurren a largo plazo, es decir por el uso crónico del medicamento
	<b>Clase D</b>	Repercusión sobre alteraciones genéticas en el feto como la dismorfogénesis.
	<b>Clase E</b>	Son las que aparecen al suspender un fármaco, en especial si ello se hace abruptamente (efecto rebote).

Las **políticas de farmacovigilancia** plantean una clasificación mucho más amplia e intensa:

#### Por su gravedad

Se han establecido cuatro categorías para esta clasificación

- **Leve:** no demanda tratamiento o aumento en el tiempo de hospitalización. Se manifiesta con signos y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, no interfiere sustancialmente con la vida normal del paciente.
- **Moderada:** demanda cambios en la farmacoterapia, disminución significativa de la dosis o suspensión del medicamento. Produce un aumento del tiempo de estancia del paciente, o deja secuelas temporales.
- **Severa:** amenaza la vida del paciente y requiere de la suspensión del agente terapéutico causante y de un tratamiento específico, por ejemplo: tromboembolismo pulmonar o un choque anafiláctico.
- **Letal:** causa en forma directa o indirecta la muerte del paciente.

#### Por su relación con la dosis

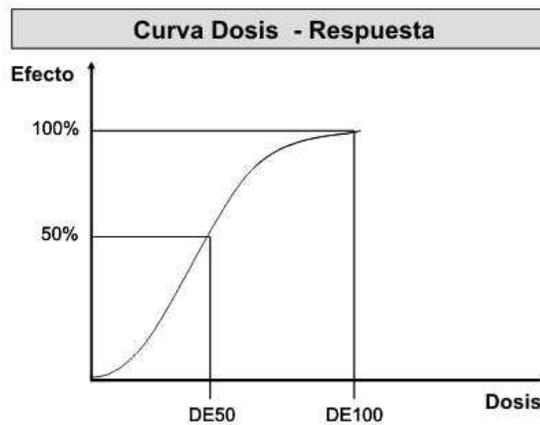
- **Dosis dependiente:** Existe una relación directa entre la dosis que recibe el paciente y la prevalencia y gravedad del efecto indeseable, razón que facilita su prevención y tratamiento, según las condiciones del paciente, mediante el ajuste de la dosis. Son los efectos indeseables más comunes (95% de los casos), se pueden predecir, se pueden evitar y tienden a aumentar su severidad en pacientes con patologías hepáticas y renales, o ambos, dependiendo de la vía de eliminación del fármaco.

- **Dosis independiente:** están relacionadas con un aumento en la susceptibilidad del paciente al medicamento, acompañada de un cambio cualitativo en el efecto del mismo, debido generalmente a factores genéticos o estados hiperreactivos adquiridos (alergias). Son impredecibles, difíciles de prevenir (generalmente aparecen después de la primera administración del medicamento). Su tratamiento se fundamenta en la suspensión del medicamento causante.

Las interacciones que se pueden presentar con el uso simultáneo de dos o más fármacos, es otra fuente de efectos indeseables.

### Curvas dosis-respuesta

Es de esperarse que el efecto de un fármaco aumente a medida que se aumenta su dosis, pero el aumento no será infinito, habrá un efecto máximo, así sea en ocasiones la muerte. Gráficamente, el efecto de un fármaco se aprecia con curvas del siguiente tipo:

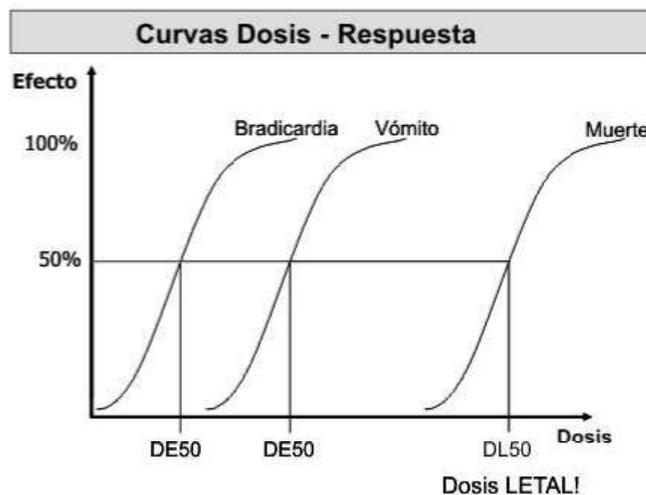


Si la curva se hace para una población, permitirá definir la dosis efectiva 50 (DE50) y la dosis efectiva 100 (DE100), pero es necesario aclarar que cada efecto del fármaco tendrá una curva dosis-respuesta y una DE50 y una DE100.

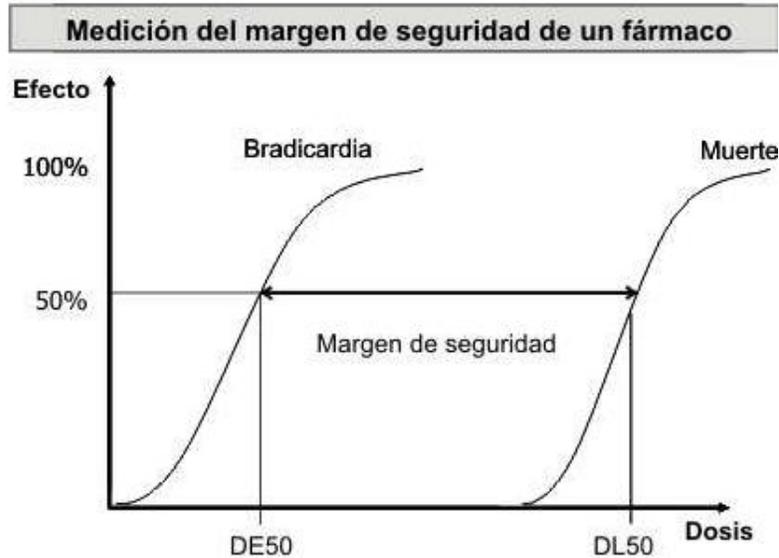
© CATORSE SCS. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estas gráficas muestran tres efectos de un fármaco:

- Aumento de la frecuencia cardíaca (deseable).
- Vómito (indeseable).
- Muerte.



El análisis de las gráficas permite entonces evaluar la probabilidad de encontrar en una persona un efecto deseable e indeseable e incluso el riesgo de muerte (DL50), medida que es denominada **margen de seguridad**:



Matemáticamente el margen de seguridad será la diferencia entre la dosis letal 50 y la dosis efectiva 50:

$$\text{Margen de seguridad} = \text{DL50} - \text{DE50}$$

Con estos valores es posible calcular otras medidas para evaluar seguridad, por ejemplo:

$$\text{Margen de máxima seguridad} = \text{DL1} - \text{DE99}$$

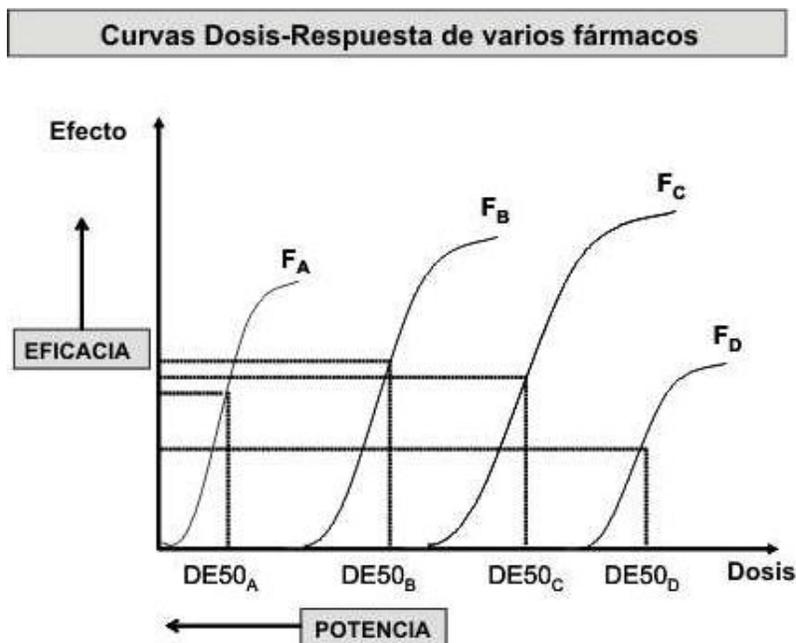
Este valor nos dice la diferencia entre la dosis mínima causante de muerte (DE1) y la dosis máxima que se utilizaría terapéuticamente.

Otra medida que en ocasiones menciona la literatura científica es el **índice terapéutico**:

$$\text{IT} = \frac{\text{DL50}}{\text{DE50}}$$

También es posible utilizar las curvas dosis respuesta para comparar varios fármacos con un mismo efecto.

Por ejemplo, supongamos cuatro fármacos (A,B,C,D) que disminuyen la frecuencia cardíaca:



Podemos observar que:

- Todos los fármacos tienen efecto, pero no en la misma magnitud, y cada uno a dosis diferentes ( $DE50$ ).
- El fármaco C es el que logra el mayor efecto (eficacia).
- El fármaco A es el que requiere menos cantidad para causar un efecto (potencia), pero su efecto no es tan bueno como el de los fármacos B y C.
- El fármaco D es el de menor eficacia y al mismo tiempo es el que requiere mayor dosis para lograr su efecto.



## 6

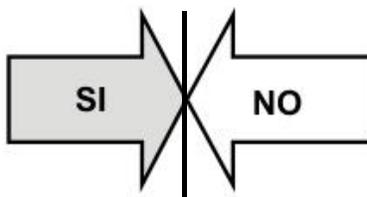
# Mecanismos de acción en pocas palabras

*Las enfermedades son un  
desequilibrio de los humores.  
Hipócrates*

Describir los mecanismos de acción de un fármaco es apasionante. Todavía muchos mecanismos son desconocidos total o parcialmente pero lo que si se sabe, como ya se ha descrito, es que los fármacos interactúan con sustancias endógenas y que por lo tanto lo que hacen es aumentar, estimular, excitar, inhibir, bloquear, antagonizar, etc., alguna(s) sustancia(s) endógena(s).

Si se acepta que las sustancias endógenas en nuestro cuerpo están en un completo equilibrio (homeostasis), durante la enfermedad se alteraría ese equilibrio y los fármacos lo que pretenden es regresar nuestro organismo a ese equilibrio. Fíjese que esto no implica curar, pues el desequilibrio puede reanudarse al suspenderse el fármaco.

**Este equilibrio lo hemos representado  
como un antagonismo entre sustancias SI y sustancias NO:**

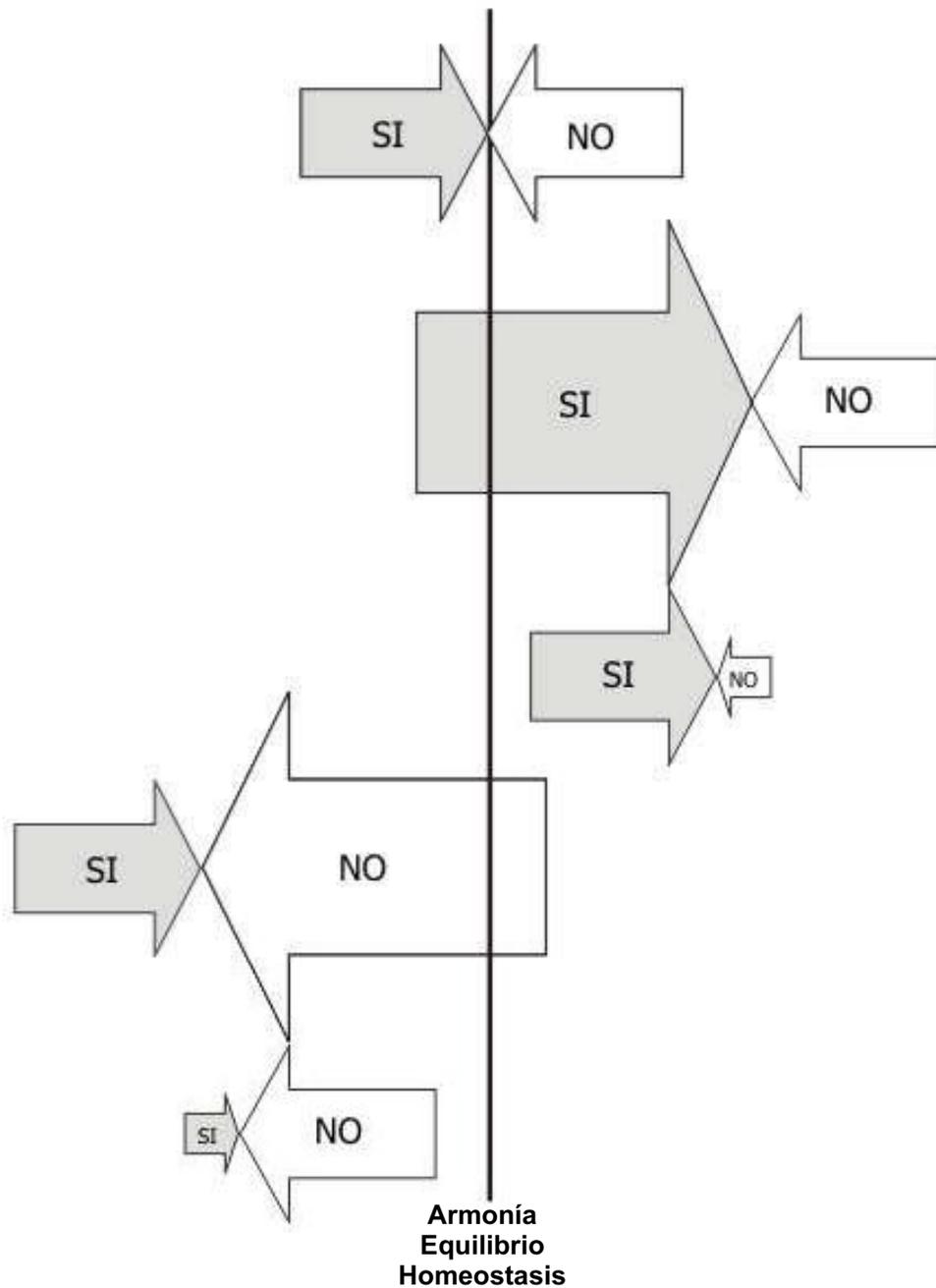


**Armonía  
Equilibrio  
Homeostasis**

Significa entonces que se pueden presentar cuatro tipos básicos de desequilibrio, dos a favor del SI y dos a favor del NO:

La función de los fármacos será recuperar ese equilibrio, en el primer caso antagonizando, inhibiendo o bloqueando el SI, en el segundo caso suministrando, estimulando o aumentando el NO, en el tercer caso antagonizando, inhibiendo o bloqueando el NO y el cuarto caso suministrando, estimulando o aumentando el SI.

Investigar el mecanismo de acción de un fármaco es investigar sobre cuál sustancia de nuestro organismo actúa y qué hace sobre ella.



© CATORSE SCS. Fotocopiar sin autorización es un delito.

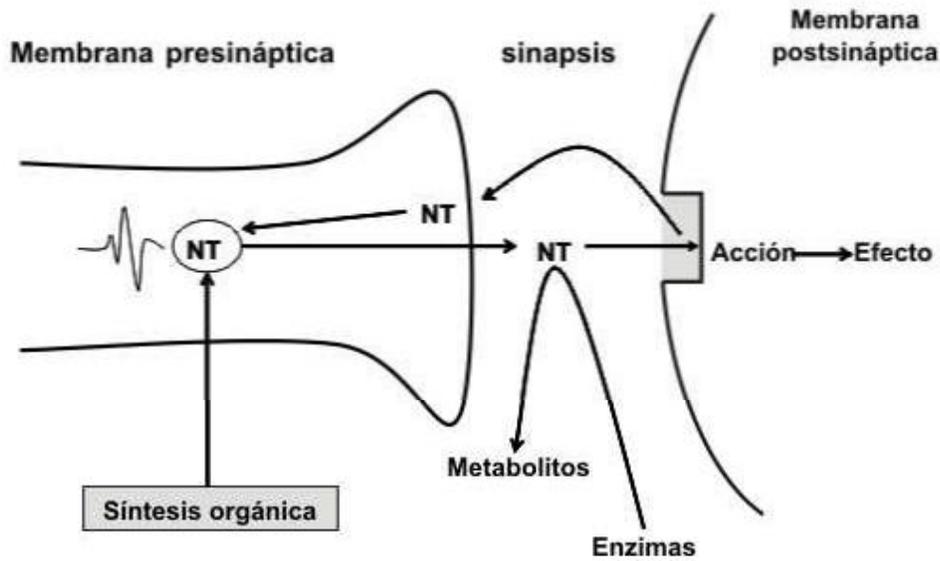
Las sustancias endógenas han sido agrupadas en neurotransmisores (y afines), autacoides, hormonas y otras. Vamos a revisar a continuación su funcionamiento general y cómo los fármacos podrían interactuar con ellas.

### Neurotransmisores

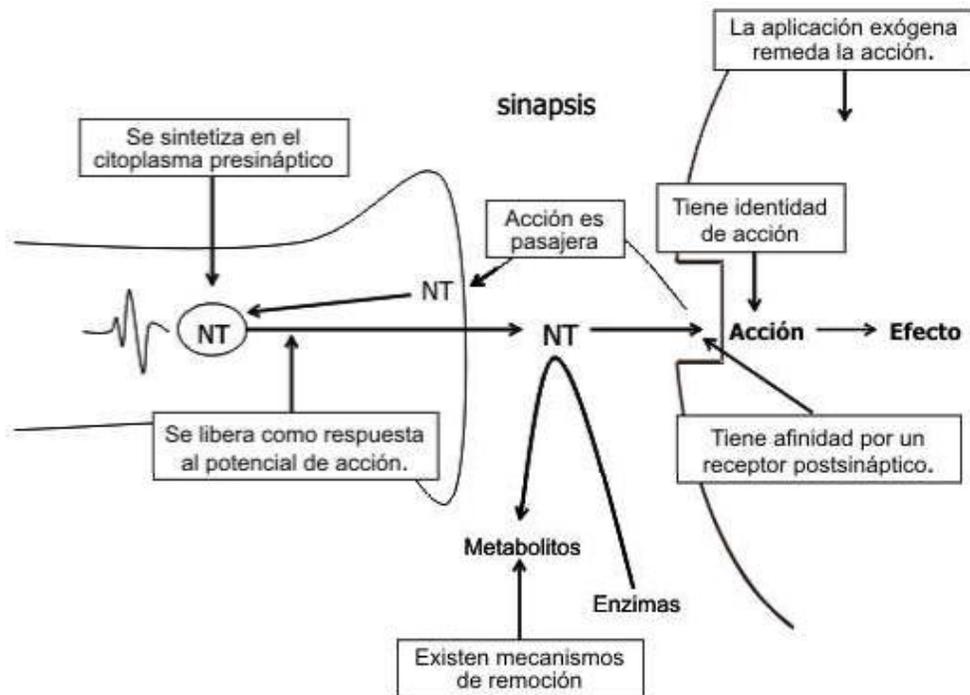
Las sustancias químicas que transmiten el potencial de acción en la sinapsis son denominadas neurotransmisores y muchos fármacos importantes actúan sobre ellas.

El funcionamiento estandarizado de un neurotransmisor es:

### Neurotransmisores: FISIOLÓGÍA



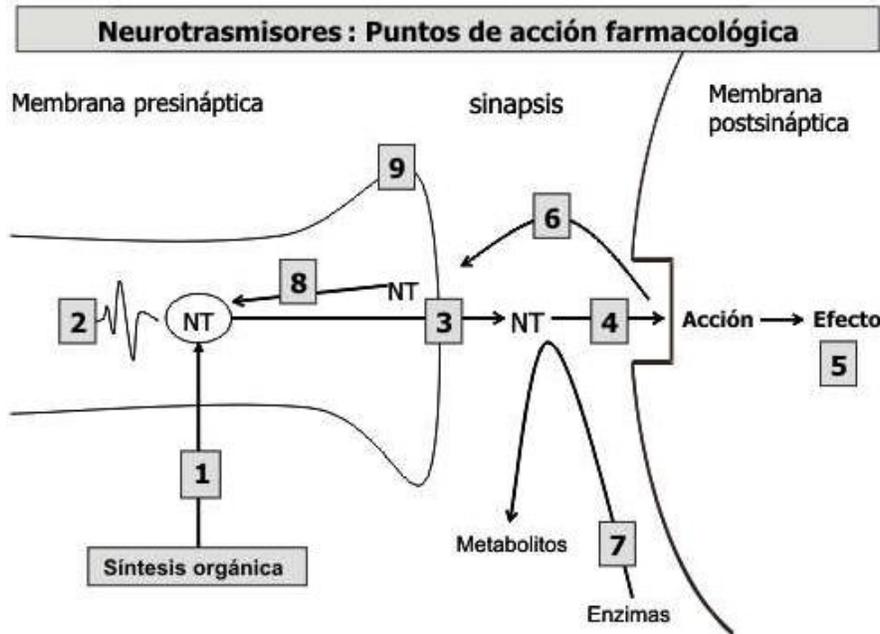
y se mencionan siete criterios de identificación.



Criterios que son cumplidos por los siguientes neurotransmisores:

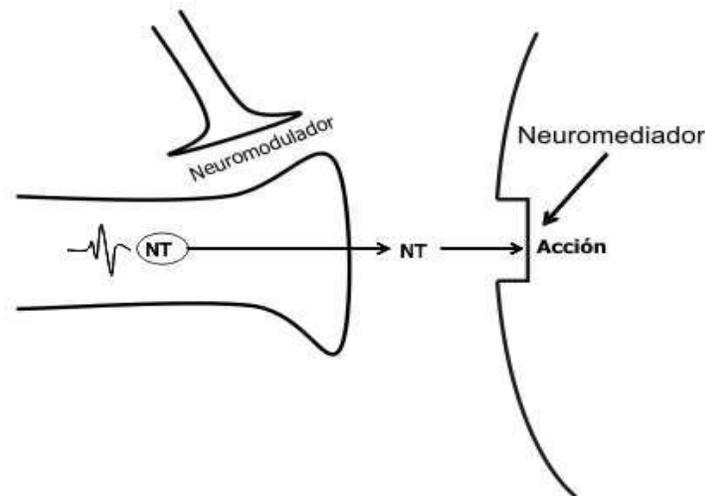
- Noradrenalina (NA)
- Acetilcolina (Ac)
- Dopamina (DA)
- Serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5HT)
- Histamina (H)
- Ácido gammaaminobutírico (GABA)
- Glicina (Gli)
- Glutamato (Glu)

La mayoría de ellos con actividad predominantemente excitatoria (NA, Ac, DA, 5HT, H y Glu), y dos con actividad inhibitoria (Gaba y Gli). La acción de los fármacos sobre ellos puede aumentar o disminuir los efectos fisiológicos resultantes y esta acción puede darse en varios puntos de la fisiología sináptica, los cuales se enumeran en la gráfica siguiente:



Es decir, los fármacos pueden modificar la síntesis (1), el potencial de acción (2), la liberación (3), la interacción con el receptor endógeno (4), el efecto(5), la recaptura (6), el metabolismo (7), el retorno a la reserva citoplasmática (8) o la neuromodulación (9) de un neurotransmisor. En la práctica no existen todas las opciones para cada uno de los neurotransmisores, pero teóricamente son posibles.

Un **neuromodulador** es una sustancia endógena que actúa en sinapsis alternas, estimulando o inhibiendo la liberación del neurotransmisor principal:



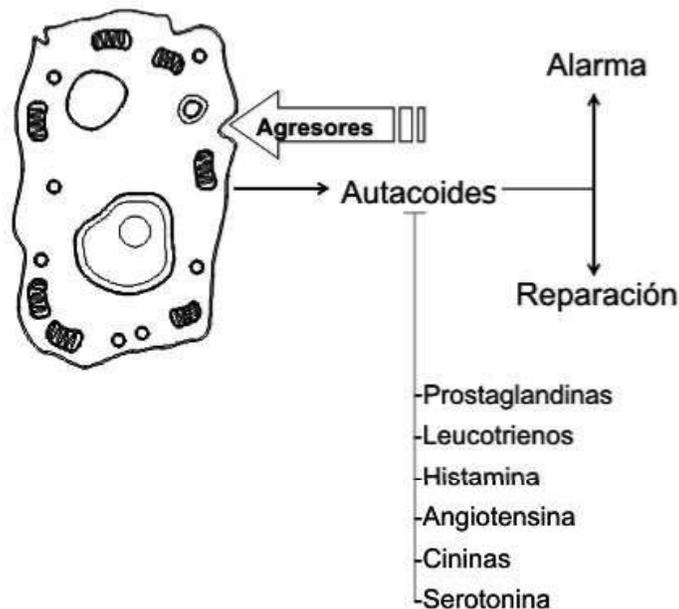
Son ejemplos de neuromoduladores la sustancia P, las endorfinas, las encefalinas, las dinorfinas, la colecistoquinina (CCK), el péptido vasointestinal (VIP), el neuropéptido Y (NY), la somatostatina, la neurotensina, la adenosina y el óxido nítrico (NO).

Se denominan **neuromediadores** a las sustancias postsinápticas que se encargan de propagar el impulso en el receptor, sustancias en ocasiones también llamadas “segundos mensajeros” como el AMPc y el GMPc.

Las **neurohormonas** son sustancias químicas liberadas por tejido nervioso, pero cuya acción es a distancia, como los factores liberadores de hormonas.

## Autacoides

Se denominan autacoides, autorremedios u hormonas locales, aquellas sustancias que se producen en la reacción inflamatoria. Los autacoides tienen dos objetivos precisos, dar una señal de alarma originando la respuesta inflamatoria (dolor, calor, rubor y edema) e iniciar el proceso de reparación.



Los fármacos que antagonizan algún autacoide se conocerán en primera instancia como antiinflamatorios, son ejemplos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que disminuyen la producción de prostaglandinas y se utilizan en el control del dolor, los antihistamínicos que tienen efecto antialérgico y los glucocorticoides que disminuyen prostaglandinas, leucotrienos e histamina y son los antiinflamatorios más potentes.

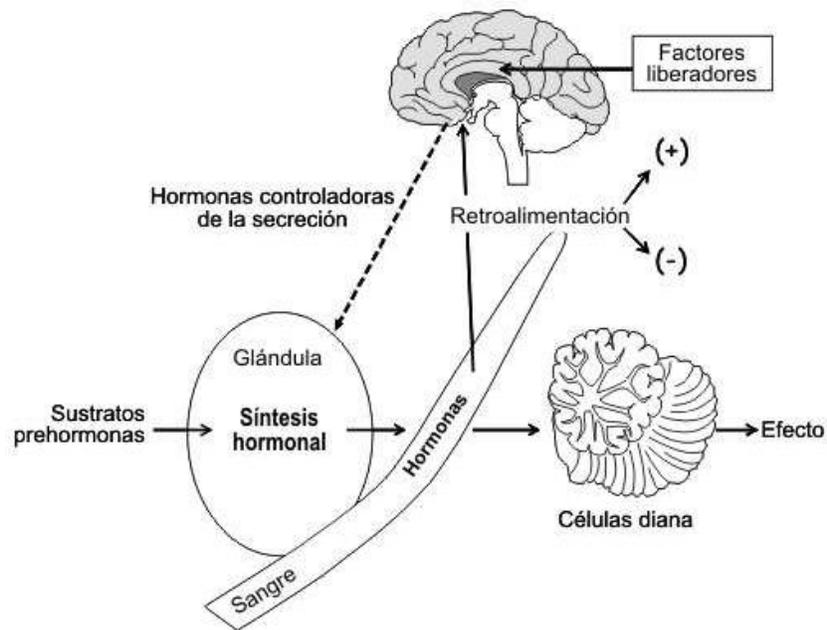
Prácticamente en toda enfermedad se observará algún grado de reacción inflamatoria, por lo tanto, un antiinflamatorio siempre causará algún nivel de alivio, pero sólo disminuirá signos o síntomas, no solucionará la causa del problema.

## Hormonas

Las hormonas son sustancias producidas por tejidos especializados que llamamos glándulas. Su acción es sistémica y se ejerce sobre órganos (células blanco o diana) que se encuentran a distancia.

Las hormonas pueden ser de origen esteroide como el cortisol, los estrógenos, la testosterona, la aldosterona, etc., o de origen proteico como las hormonas tiroideas, la insulina y las hormonas hipofisiarias.

Una persona puede tener una hiposecreción o una hipersecreción de una de sus hormonas y en este caso los fármacos serían necesarios para regresar a la normalidad. Al igual que en el caso de los neurotransmisores, los fármacos pueden modificar la fisiología hormonal actuando en diferentes puntos del proceso endógeno normal.



## Otras sustancias endógenas

Existen muchas otras sustancias endógenas sobre las cuales pueden actuar los fármacos y que no son neurotransmisores, autacoides u hormonas. por ejemplo el agua, los electrolitos, el colesterol, el ácido úrico, las vitaminas, los minerales, etc.

### En conclusión:

- Los fármacos contribuyen a recuperar el equilibrio biológico de dos (o más) sustancias endógenas.
- Hablar del mecanismo de acción de un fármaco es preguntarse sobre qué sustancia endógena actúa, en dónde y qué cambios hace a esa sustancia.
- Dependiendo de esa acción, serán los efectos deseables e indeseables.

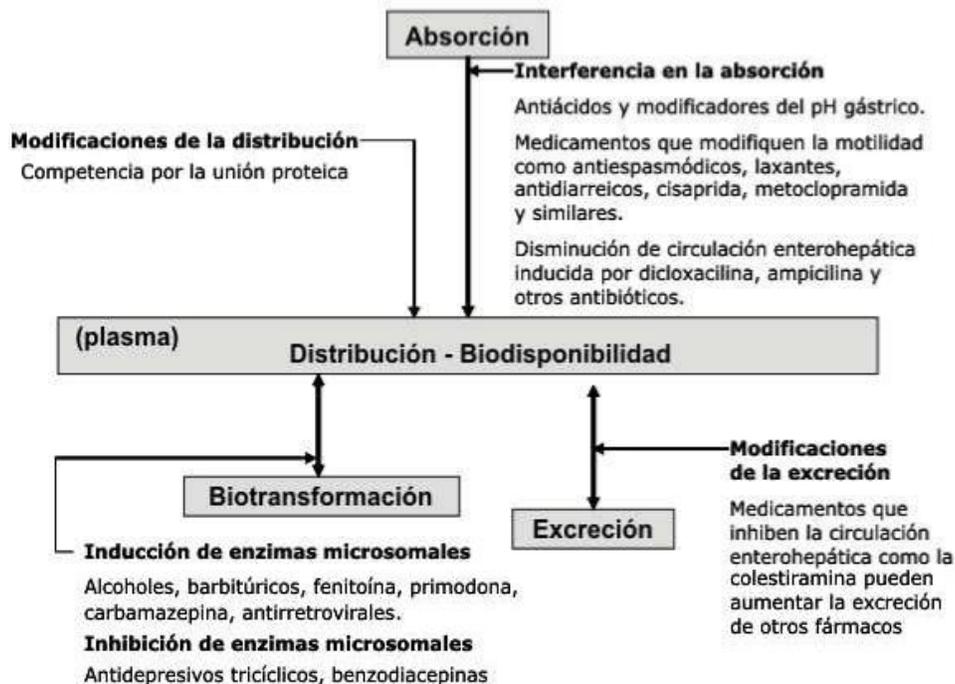


## 7

## Interacciones medicamentosas

Las interacciones entre los medicamentos es uno de los grandes problemas de la terapéutica actual y deben estudiarse en las diferentes fases de la farmacocinética y de la farmacodinamia.

Los medicamentos están diseñados para un comportamiento dentro de un organismo con características bioquímicas y fisiológicas basales, un cambio de estas características puede implicar un cambio del comportamiento durante la absorción, la distribución, la biotransformación o la excreción con consecuente cambio de su biodisponibilidad. Son interacciones completamente predecibles pues la farmacocinética de todo fármaco es bien conocida.



### 1. Interacción en la absorción

- Un medicamento reacciona químicamente con el otro y lo convierte (o se convierten) en productos con baja capacidad de absorberse.

#### Ejemplo:

- Medicamentos que contengan calcio se unen con el hierro impidiendo la absorción de ambos.

--Se conoce como antagonismo químico--

- Un medicamento puede modificar el pH gástrico, con lo cual el otro medicamento puede ionizar más o menos.

**Ejemplo:**

- Los antiácidos modificarán la absorción de cualquier medicamento que se suministre simultáneamente.
- Un medicamento modifica la velocidad de vaciamiento gástrico, lo cual puede implicar que el otro medicamento pase más rápido o más despacio por el tubo digestivo.

**Ejemplos:**

- Laxantes harán que un medicamento sea excretado por heces sin absorberse.
- Un antidiarreico que disminuya el peristaltismo puede hacer más lento el paso de otro fármaco por la vía gastrointestinal y aumentar su absorción.
- Un medicamento puede ligar las grasas intestinales y arrastrar otros medicamentos muy liposolubles.

**Ejemplo:**

- Quitina y sustancias similares pueden impedir la absorción y reabsorción de medicamentos muy liposolubles.

## 2. Interacción en la distribución

- Dos medicamentos pueden competir por unirse a las proteínas transportadoras plasmáticas.
  - El resultado es que uno o ambos fármacos pueden quedar con mayor fracción libre y por lo tanto con una concentración efectiva mayor.
- Los diuréticos (fármaco A) pueden disminuir el volumen plasmático.
  - La concentración tisular del fármaco B puede aumentar.
  - Si el fármaco B tiene buena excreción renal, existe la posibilidad de que sea excretado más rápido.
- Fármacos suministrados en gran volumen (sueros) aumentarán el volumen de distribución pero también la diuresis.

## 3. Interacción en la biotransformación

- Un fármaco puede estimular las enzimas microsomales.
    - El fenobarbital y el alcohol son estimulantes reconocidos del sistema p-450.
    - El fármaco afectado va a requerir cada vez mayor dosis: tolerancia.
- Se conoce como antagonismo bioquímico--**

- Un fármaco puede inhibir las enzimas microsomales.
  - La cimetidina puede ser inhibidor de las enzimas del sistema p-450.
  - El fármaco afectado mantendrá mayor cantidad de principio activo: acumulación

#### 4. Interacción en la excreción

- Un fármaco puede aumentar la filtración renal.
  - Los diuréticos aumentan el flujo renal y por lo tanto la probabilidad de filtración de otros fármacos.
  - Un fármaco puede alterar el volumen minuto cardiaco y afectar la filtración renal.
- Un fármaco puede aumentar o disminuir la reabsorción tubular del otro.
- Un fármaco puede disminuir la secreción tubular del otro.
- Un fármaco puede aumentar o disminuir el peristaltismo.
  - Antidiarreicos
  - Laxantes
  - Antiespasmódicos
  - Antieméticos
- Un fármaco puede disminuir la reabsorción intestinal del otro.
  - Colestiramina
  - Quitina

#### 5. Interacción en la acción y el efecto

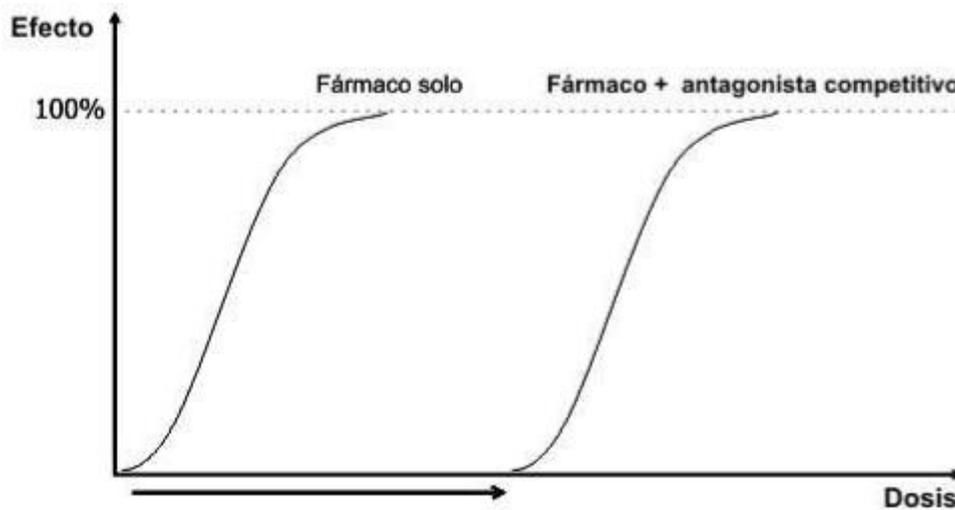
- Los dos fármacos pueden utilizar el mismo receptor. Van a competir por él.
  - Si el efecto es el mismo, se hablará de sinergismo aditivo.
  - Si el efecto es contrario, se hablará de antagonismo farmacológico.
- Cada fármaco causa mismo efecto pero actuando en receptores distintos.
  - En este caso se hablará de sinergismo de potenciación.  
**Ejemplo:** Trimetoprim sulfa  
Teofilina + terbutalina
- Los dos fármacos tienen efectos contrarios, actuando en receptores diferentes.
  - En este caso se trata de un antagonismo fisiológico.  
**Ejemplo:** Atropina y propranolol

La interacción se clasifica según el resultado y según su mecanismo:

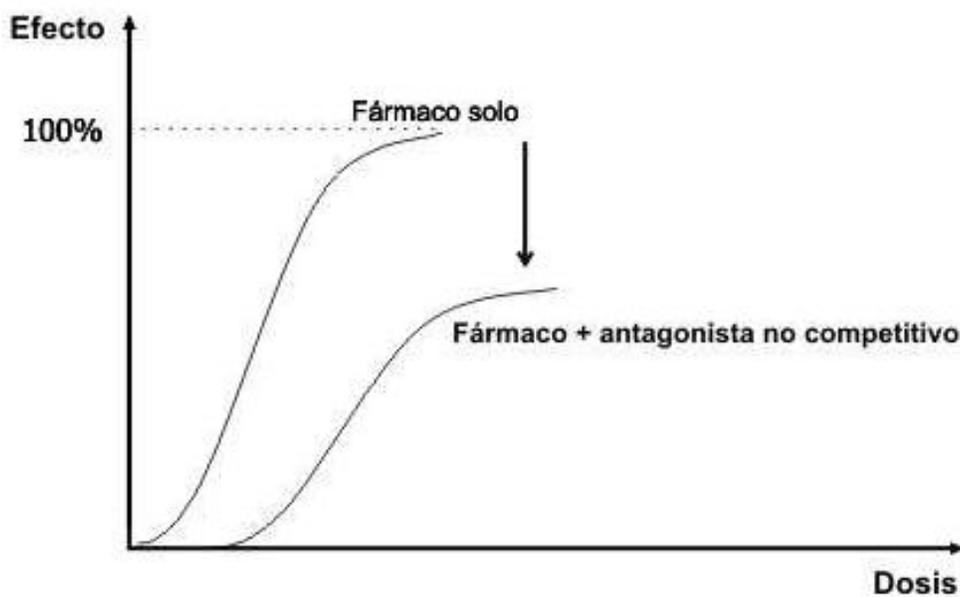
Resultado	Mecanismos
<b>Sinergismo</b>	Aditivo Potenciación
<b>Antagonismo</b>	Químico Bioquímico Fisiológico Farmacológico o Competitivo

Es interesante observar el comportamiento de las curvas dosis respuesta en los antagonismos competitivo y no competitivo.

**Curvas Dosis-Respuesta en antagonismo competitivo**



**Curvas Dosis - Respuesta en antagonismo no competitivo**



## 8

## Uso de medicamentos durante el embarazo

Lo ideal sería no dar drogas a la mujer embarazada, pero pueden requerirse, en este caso, se debe evaluar de una manera muy especial el riesgo que implica afectar negativamente al feto frente al beneficio para la madre.

El problema se hizo evidente en la década de los años 60 cuando el uso de un tranquilizante denominado talidomida causó, en todo el mundo, miles de malformaciones fetales que fueron denominadas **focomelia**.

A partir de esta desagradable experiencia se tomaron medidas muy cuidadosas para usar drogas en una mujer embarazada.

### Farmacocinética en la mujer embarazada

Cambios farmacocinéticos en una mujer embarazada	
<b>Absorción</b>	Menor absorción gastrointestinal e intramuscular.
	Mayor absorción pulmonar.
<b>Distribución</b>	Mayor volumen de distribución
	Menor concentración tisular.
	Reducción de proteínas plasmáticas
<b>Biotransformación</b>	Inducción del sistema microsomal por progesterona.
<b>Excreción</b>	Mayor flujo renal con consecuente filtración y excreción de fármacos.
	Disminución de vida media de la mayoría de fármacos.

A su vez, el feto tiene mayor permeabilidad de membranas, especialmente de la barrera hematoencefálica, pobre función hepática y mecanismos de excreción ineficientes, y los mecanismos de daño pueden darse por:

- Susceptibilidad genética intrínseca.
- Efecto sobre la unidad madre-feto.
- Inhibición de la proliferación celular.
- Modificación de actividad bioquímica o fisiológica del embrión/feto.

## Etapas de influencia farmacológica

<b>Etapas de fertilización e implantación</b> Días 0 a 17	Generalmente ocurre la muerte del óvulo fecundado. La madre no alcanza a darse cuenta de su embarazo.
<b>Etapas embrionaria</b> Días 18 a 55	Es la etapa de mayor riesgo. Puede desconocerse el embarazo. Se afecta la organogénesis y van a haber malformaciones graves que dependerán del día de uso del fármaco.
<b>Etapas fetal</b> Días 56-280	Es una sobredosis farmacológica. Los efectos en el feto serán una extensión del efecto en la madre. No hay malformaciones, pero sí deficiencias en el desarrollo, p.ej., no crecimiento de un órgano.
<b>Parto</b> >280 días	El mayor problema es la inmadurez de los sistemas de eliminación: metabolismo y excreción con consecuente acumulación del fármaco y riesgo de efectos tóxicos.

## Principios de la teratología

1. Fármaco teratígeno en el período de fertilización causa aborto, pero no todo abortivo es teratígeno.
2. Varios fármacos pueden causar la misma malformación si se administran en la misma edad gestacional.
3. Un solo fármaco puede ser responsable de diferentes malformaciones.
4. La sensibilidad teratogena es distinta en diferentes especies.
5. Existe una relación dosis-efecto.
6. Puede presentarse potenciación de efectos teratógenos (p.ej., factores ambientales.)
7. La mayoría de las veces, la madre no sufre alteraciones.

## Clasificación de la evidencia de riesgo

Diferentes organizaciones en el mundo han tratado de establecer categorías de riesgo para las drogas durante el embarazo, la categorización más utilizada es la de la FDA:

### Clasificación de evidencia de riesgo para drogas durante embarazo según FDA

Categoría	Características	Riesgo
<b>A</b>	Estudios bien hechos son negativos.	Sin riesgo
<b>B</b>	Estudios negativos en animales. Ausencia de estudios en mujeres	Riesgo dudoso
<b>C</b>	Estudios dudosos en animales o no hay estudios ni en animales ni en mujeres.	Riesgo posible
<b>D</b>	Malformaciones comprobadas pero beneficio es mayor que el riesgo.	Riesgo relativo
<b>X</b>	Los riesgos superan el beneficio.	Alto riesgo

Muy pocos fármacos aparecen en categoría A (< de 20), en la categoría B están muchos fármacos de uso rutinario, pero de los cuales no se tiene total evidencia de su seguridad. En la categoría C aparecen casi todos los fármacos nuevos que no han sido sometidos ni a investigación ni a uso en embarazadas. En la categoría D aquellos que nos vemos obligados a usar asumiendo un riesgo calculado y en la categoría X aquellos que no se pueden usar por ningún motivo.

Los listados de estas drogas pueden consultarse en cualquier vademecum y en muchas páginas web:

*[www.fda.gov](http://www.fda.gov)*

*[www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org)*

*[www.depts.washington.edu/terisweb/](http://www.depts.washington.edu/terisweb/)*

*[www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)*

*[www.nsgc.org](http://www.nsgc.org)*

*[www.reprotex.org](http://www.reprotex.org)*

### **Recomendaciones finales**

- Evaluar la real necesidad de un medicamento.
- Buscar la mejor opción conocida.
- No usar medicamentos nuevos hasta cuando no se tenga buena experiencia.
- Reducir el tiempo de tratamiento a lo estrictamente necesario.



FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE NEUROTRASMISORES

## 9

## Farmacología del sistema nervioso

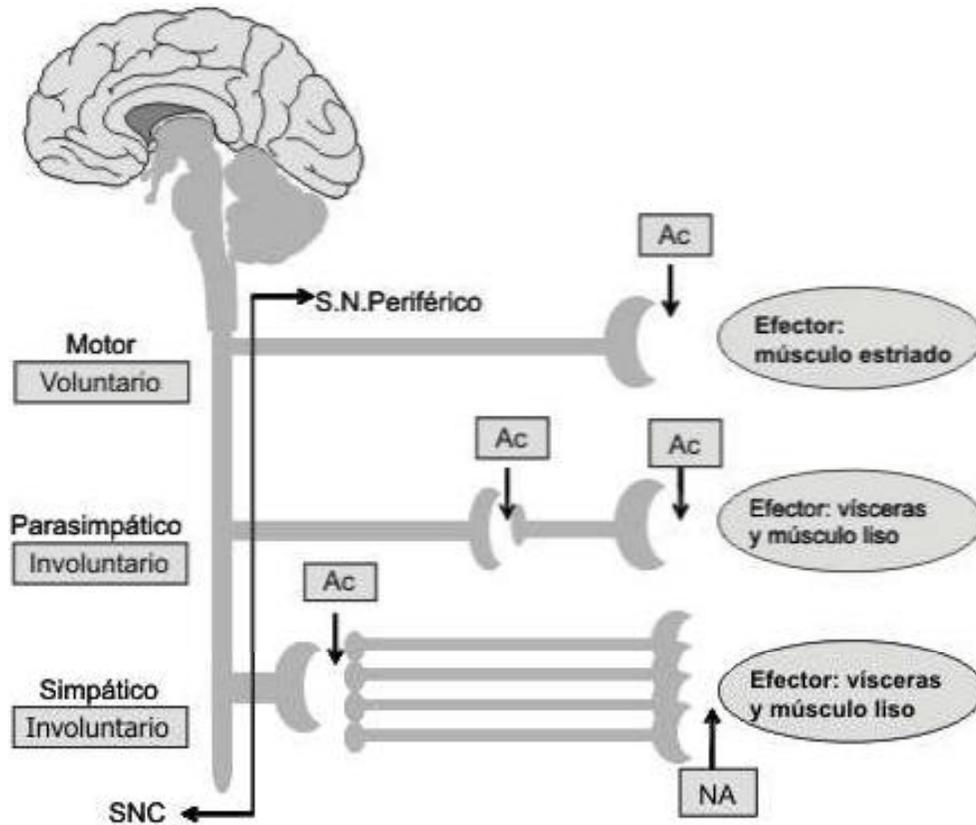
Los fármacos que intervienen de una u otra manera sobre los neurotransmisores tienen capacidad de modificar cualquier reacción fisiológica del organismo. Para su estudio, dividimos el sistema nervioso en **sistema nervioso central** y **sistema nervioso periférico**.



© CATORSE SCS. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El sistema nervioso periférico, como puede verse, tiene dos subdivisiones, el **sistema nervioso motor**, que inerva el músculo esquelético y el **sistema nervioso autónomo**, que inerva el músculo liso y las vísceras, y que a su vez se divide en la **rama simpática** y la **rama parasimpática**.

Algunas diferencias, anatómicas y bioquímicas de estas dos subdivisiones, se pueden observar en el siguiente dibujo:

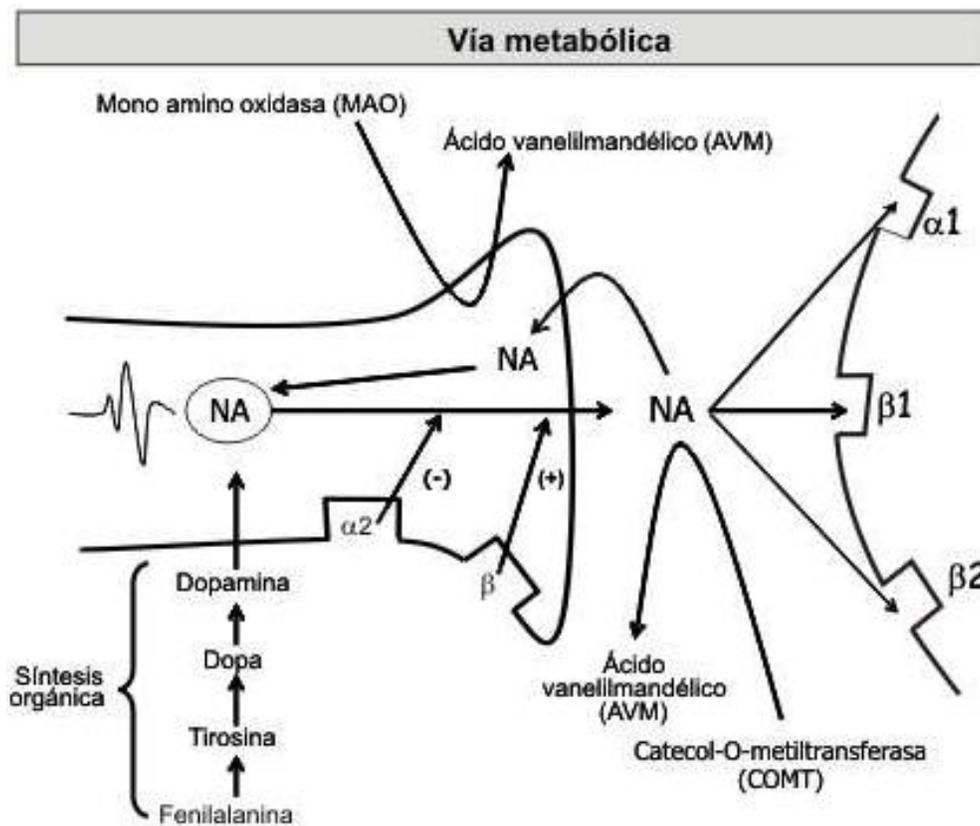


1. El sistema motor es voluntario y los sistemas simpático y parasimpático, involuntarios (SNA).
2. Las ramas del SNA tienen una sinapsis intermedia (a veces llamada **ganglio**). En el sistema parasimpático esta sinapsis está cerca del órgano efector.
3. En el sistema simpático hay varias fibras posganglionares, en el parasimpático solo una. Esto hace que las descargas del sistema simpático sean más difusas.
4. El neurotransmisor en el sistema motor, en el ganglio parasimpático, en el ganglio simpático y en la sinapsis neuroefectora parasimpática es la **acetilcolina (Ac)** pero su comportamiento es diferente. Los receptores en la sinapsis neuroefectora motora son denominados **receptores nicotínicos musculares**, los receptores en el ganglio (simpático y parasimpático) son llamados **receptores nicotínicos ganglionares** y los receptores en la sinapsis neuroefectora parasimpática son llamados **receptores muscarínicos**.
5. El neurotransmisor en la sinapsis neuroefectora simpática es la **noradrenalina (NA)** y los receptores allí son llamados receptores **alfa y betadrenérgicos**.

## Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo

### Sistema Simpático

Históricamente el sistema simpático ha sido descrito como el sistema que nos prepara para luchar o para huir! Es conocido también como sistema adrenérgico, pero realmente el neurotransmisor es la noradrenalina (NA). Se reconocen varios tipos de receptores, los postsinápticos efectores son receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  y hay receptores presinápticos (autorreceptores) que modulan la liberación del neurotransmisor, los  $\alpha_2$  que inhiben la liberación y los receptores  $\beta$  presinápticos que estimulan la liberación de noradrenalina.

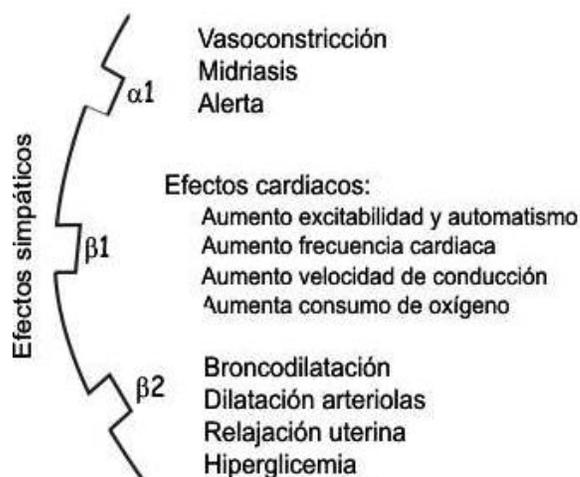


Los efectos de la estimulación de cada uno de los receptores son (ver cuadro):

El neurotransmisor endógeno, la noradrenalina, tiene mayor afinidad por los receptores  $\alpha$ , por lo tanto, las acciones predominantes del sistema simpático corresponden a este receptor.

Tejido	Receptores	Mediador	Respuesta
Miocardio	$\beta_1 > \beta_2$	AMPc	Estimula contractilidad y FC
Músculo liso vasos	$\alpha_1$ $\beta_1$ $\beta_2$	Ca AMPc AMPc	Vasoconstricción Vasodilatación coronaria Vasodilatación
Músculo liso bronquial	$\beta_2$	AMPc	Broncodilatación
Músculo liso GU	$\alpha_1$ $\beta_2$	Ca AMPc	Contracción muscular Relajación muscular
Riñón	$\beta_1$	AMPc	Liberación de renina
SNC	$\alpha_1$ $\alpha_2$ $\beta_1 / \beta_2$		Estimulación/Alerta Disminuye presión arterial Eleva presión arterial
Ojo	$\beta_2$	AMPc	Aumenta presión intraocular
Tejido adiposo	$\alpha_2$ $\beta_2 > \beta_1$	AMPc AMPc	Inhibición de lipólisis Estimulación de lipólisis
Hígado	$\alpha_2$ $\beta_2$	Ca AMPc	Glicogenolisis Glicógeno/Glucogenolisis
Plaquetas	$\alpha_2$	AMPc	Agregación
Páncreas	$\alpha_2$ $\beta_2$	AMPc AMPc	Inhibe liberación insulina Estimula liberación insulina
Músculo esquelético	$\beta_2$	AMPc	Glicogenolisis / Tremor
Glóbulos rojos	$\beta_2 > \beta_1$	AMPc	Hipopotasemia (???)
Linfocitos	$\beta_2$	AMPc	Inmunomodulación (???)

Desde el punto de vista farmacológico, los efectos más importantes a tener en cuenta son:



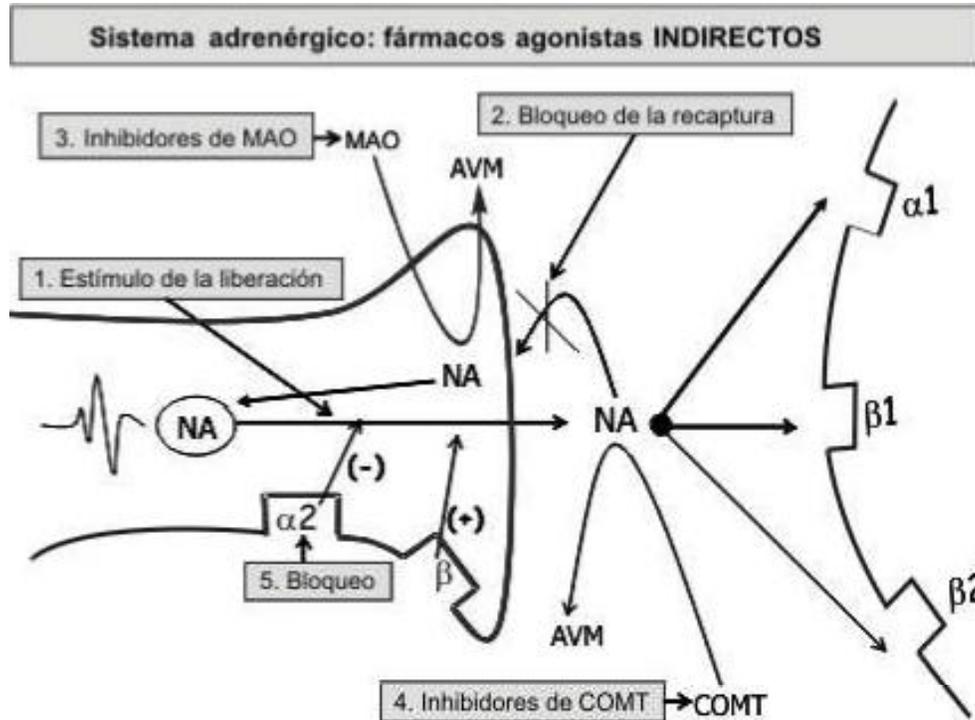
Los fármacos que estimulan la acción simpática son conocidos como **simpaticomiméticos, adrenomiméticos o simplemente adrenérgicos**, se les agrega la clasificación  $\alpha$  o  $\beta$  según el receptor que estimulen.

Se denominan **fármacos simpaticomiméticos directos** cuando interactúan directamente con los receptores y son:

- La **adrenalina** (Pinadrina®), que a concentraciones bajas estimula receptores  $\beta$  y a concentraciones altas receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Se utiliza como broncodilatadora, estimulante de la actividad cardíaca, vasoconstrictora y en el manejo de choque anafiláctico, entre otras cosas.
- La **noradrenalina** (Levofed®, Pridam®) estimula predominantemente los receptores  $\alpha$  y es por lo tanto una potente vasoconstrictora.
- La **etilefrina** (Effortil®), la **fenilefrina** (Alzaten®), la fentetamina y la metoxamina son otros adrenérgicos directos que se usan como vasopresores suaves.
- El **isoproterenol** (Isuprel®), el fenoterol (Berotec®), la terbutalina (Brycanil®), el salbutamol (Ventilan®), el salmeterol (Serevent®) y el clenbuterol (Spiropent®) son algunos de los  $\beta$ -adrenérgicos más famosos. Se usan principalmente como broncodilatadores y para disminuir contracciones uterinas en algunos casos de amenaza de parto prematuro.
- La **dopamina** y la **dobutamina** son dos adrenérgicos directos de mucho uso en terapia cardiovascular. La dopamina es  $\beta$ -adrenérgica inotrópico o  $\alpha$ -adrenérgico vasopresor, dependiendo de la dosis empleada. Aumenta la presión arterial sin producir vasoconstricción excesiva, pero produce vasodilatación selectiva en las circulaciones renal, esplácnica y cerebral. La dobutamina tiene efecto  $\beta$ -adrenérgico inotrópico. Posee acción  $\beta_1$  selectiva (estimulación cardíaca) con leve estimulación  $\beta_2$  (vasodilatación periférica). La resistencia vascular sistémica disminuye.

Los **simpaticomiméticos indirectos** favorecen la permanencia de la noradrenalina endógena en la sinapsis, esto lo pueden hacer:

1. Estimulando la liberación, como las amfetaminas (éxtasis) y la ritalina.
2. Bloqueando la recaptura, como la cocaína y los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, y otros).
3. Inhibiendo la acción de MAO como la iproniazida y la tranilcipromina.
4. Inhibiendo la acción de COMT como el entacapone.
5. Bloqueando la modulación del receptor  $\alpha_2$  como la mirtazapina.



Los fármacos que bloquean, antagonizan o disminuyen la acción simpática son conocidos como **simpaticolíticos** ( $\alpha$  o  $\beta$ ) o como  $\beta$ -bloqueadores o  $\alpha$ -bloqueadores. Igualmente los hay de acción directa sobre los receptores  $\alpha$  o  $\beta$ , o de acción indirecta, impidiendo la liberación de la noradrenalina o acelerando su metabolismo.

De acción directa sobre los receptores  $\alpha$  tenemos el prazosin (Minipres®) y el terazocin (Hytrin®), que se han utilizado como antihipertensivos y más recientemente, junto con otros bloqueadores  $\alpha$  como la doxazonina, la alfuzosina (Xatral®) y la tamsulosina (Omnice®, Proslosin®, Secotex®, Tamsulon®) se están usando para disminuir los síntomas de la estrechez uretral causada por la hiperplasia prostática.

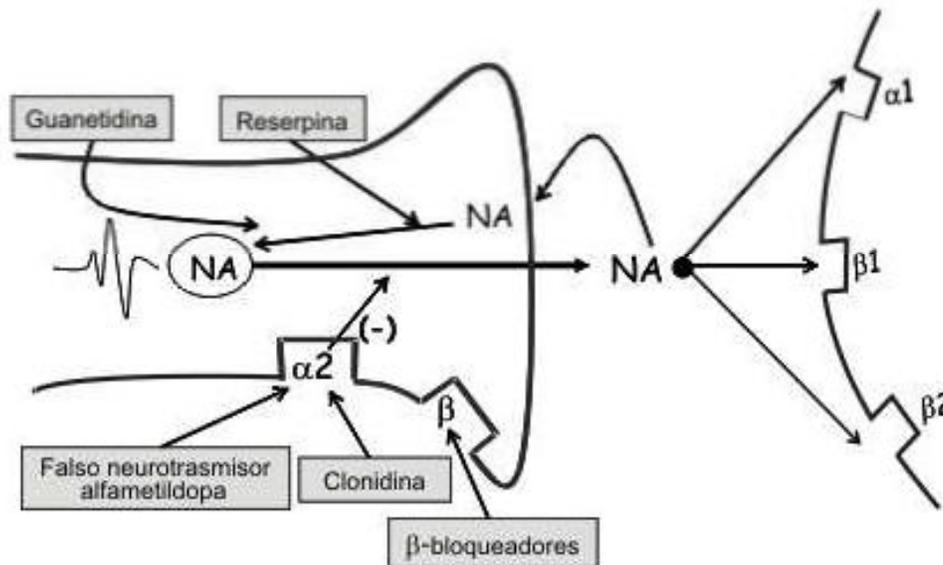
De acción directa sobre los receptores  $\beta$ , tenemos los famosos  $\beta$ -bloqueadores que tienen múltiples usos en la terapéutica. Al disminuir la estimulación  $\beta_1$  sobre el corazón los  $\beta$ -bloqueadores disminuyen la frecuencia cardíaca, disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio (efecto antianginoso) y disminuyen algunos tipos de arritmias. Pero además, al actuar sobre receptores  $\beta$  en otros tejidos, causan un sinnúmero de efectos deseables e indeseables: disminuyen la producción de renina (bloqueo  $\beta_1$ ), vasoconstricción periférica (bloqueo  $\beta_2$ ), disminución de la presión intraocular (bloqueo  $\beta_2$ ), broncoconstricción (bloqueo  $\beta_2$ ) y disminuyen la presión arterial por acción  $\beta$  presináptica.

Es frecuente el uso de  $\beta$ -bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias supraventriculares y glaucoma. Y es muy riesgoso su uso en pacientes que sufran de broncoespasmo, claudicación de arterias, bloqueo atrioventriculares y diabetes.

El  $\beta$ -bloqueador más estudiado es el propranolol (Inderal®, Artensol®), pero existen muchos otros: Atenolol (Tenormin®), Metoprolol (Betaloc®), Nadolol (Corgard®), Timolol (Timoptol®), Sotalol (Sotacor®, Darob®), Esmolol (Brevibloc®), Bisoprolol (Concor®), Nebivolol (Nebilet®)

Los **simpaticolíticos de acción indirecta** disminuyen la noradrenalina y por lo tanto sus efectos predominantes serán consecuencia del bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico, por esa razón se han utilizado mucho en el control de la hipertensión arterial, aunque en épocas recientes han sido ventajosamente sustituidos por otros antihipertensivos de mecanismo de acción diferente, más efectivos y con menos efectos indeseables.

### Sistema adrenérgico: fármacos antagonistas INDIRECTOS



### Sistema Parasimpático

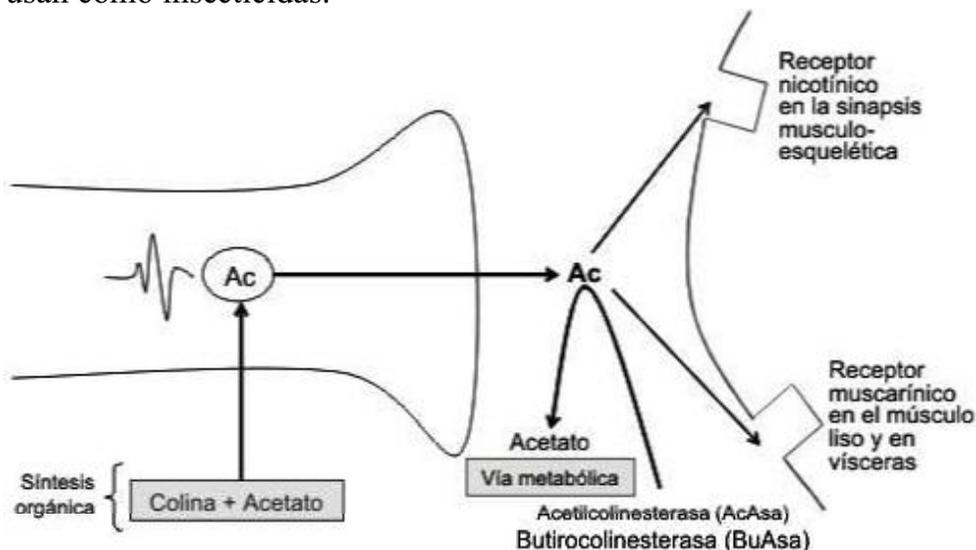
La farmacología del sistema parasimpático se debe estudiar unida a la farmacología del sistema motor porque en ambos sistemas el neurotransmisor es la acetilcolina (Ac). Incluso sería mejor hablar de la farmacología del sistema colinérgico que comprende el sistema parasimpático (SNA) con receptores muscarínicos y el sistema motor con receptores nicotínicos. La farmacología del ganglio no tiene aplicaciones actualmente.

La estimulación colinérgica parasimpática causa aumento de las secreciones (salivación, sudoración, jugo gástrico), disminución de la frecuencia cardíaca, miosis, broncoconstricción y aumento del peristaltismo, entre otros efectos.

La estimulación colinérgica motora causa contracción muscular.

Los fármacos colinérgicos actúan tanto en la sinapsis parasimpática como en el sistema motor. Los hay de acción directa como el betanecol,

el carbacol y la pilocarpina (Isoptocarpina®, Salagen®) y de acción indirecta como los inhibidores de la acetilcolinesterasa que bloquean de manera reversible o irreversible la acetilcolinesterasa, causando elevación de la acetilcolina tanto en la sinapsis parasimpática como en la motora. La mayoría de estos inhibidores de Ac-asa son tóxicos y se usan como insecticidas.



Inhibidores de la acetilcolinesterasa		Usos
<b>Reversibles</b>	Edrofonio (Tensilon®) Fisostigmina (Antilirium®) Piridostigmina (Mestinon®) Neostigmina (Prostigmine®) Dopenecilo (Erantz®) Rivastigmina (Exelon®) Galantamina (Reminyl®)	- <i>Miastenia gravis</i> -Intoxicación por escopolamina -Revertir relajación muscular
<b>Intermedios</b>	Carbamatos (Baygon®)	
<b>Irreversibles</b>	Organofosforados	Parathión Folidol Malatión
	Tabún Sarin	
		Insecticidas
		Guerra química

Los antagonistas colinérgicos (anticolinérgicos) son específicos, hay fármacos antimuscarínicos o parasimpaticolíticos y fármacos antinicotínicos. Todos de acción directa, no hay anticolinérgicos indirectos con importancia farmacológica.

Los parasimpaticolíticos causarán aumento de la frecuencia cardiaca, disminución del peristaltismo, disminución de secreciones, broncodilatación y midriasis. Se usan por lo tanto cuando se requiere elevar la frecuencia cardiaca, especialmente en urgencias cardiacas. Como antiespasmódicos, para el control de cólicos intestinales. Para disminuir la sudoración, la salivación o el jugo gástrico, para control de broncoes-

pasmos y para mantener el ojo en midriasis, sea para examen de fondo de ojo o en estados postraumas o posquirúrgicos que lo requieran. El más famoso de todos los antimuscarínicos es la atropina.

Anticolinérgicos – Antimuscarínicos	
Derivados de la belladona	Atropina (Hiosciamina) Homoatropina Escopolamina (Hioscina) Butilbromuro de escopolamina (Buscapina®)
Biperideno (Akinetón®)	
Pirenzepina (Gastrozepina®)	
Clidinio	
Isopropamida	
Glicopirrolato	
Ipratropio (Atrovent®)	
Tiotropio (Spiriva®)	
Antimuscarínicos que bloquean contracciones involuntarias del músculo detrusor y son útiles en casos de vejiga hiperactiva	Oxibutinina (Mutum®) Emepronium Trospium Tolterodina (Detrusitol®)

Los anticolinérgicos nicotínicos serán relajantes musculares muy potentes y muy peligrosos pues pueden paralizar los músculos respiratorios. Son muy utilizados en áreas quirúrgicas para facilitar la intubación orotraqueal y facilitar algunos procedimientos, especialmente cirugías abdominales. Su precursor, el curare, se conoce desde épocas remotas cuando era utilizado para facilitar la caza de animales rápidos. Actualmente existen dos tipos, **despolarizantes** y **no despolarizantes**.

Anticolinérgicos nicotínicos	
<b>Despolarizantes</b>	Succinilcolina Decametonio
<b>No despolarizantes</b>	Curare Tubocurarina Metocurina Atracurio (Relatrac®, Tracrium®) Cisatracurio (Nimbium®) Mivacurio Pancuronio (Bromurex®) Vecuronio Pipcuronio Rocuronio Rapacuronio

El efecto de los relajantes musculares despolarizantes termina solo y muy rápidamente, pues son metabolizados por las colinesterasas. Pero para terminar el efecto de los relajantes no despolarizantes se requiere

que aumenten las concentraciones endógenas de acetilcolina para que desplazen al relajante del receptor nicotínico, esto se logra dando un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, se utiliza frecuentemente neostigmina (Prostigmine®).

Algunas entidades médicas requieren uso de fármacos colinérgicos o anticolinérgicos:

- En la *miastenia gravis* hay ineficiencia de la acetilcolina y se requiere estimular su acción. Se utiliza una prueba con edrofonio para hacer el diagnóstico y piridostigmina (Mestinon®) como tratamiento de sostén.
- Se ha observado mejoría en enfermos de demencias tipo Alzheimer con utilización de inhibidores cerebrales de acetilcolinesterasa. Se han usado dopenecilo (Erantz®), rivastigmina (Exelon®) y galantamina (Reminyl®).
- Las intoxicaciones por insecticidas organofosforados y por carbamatos son frecuentes. Casi todos los insecticidas caseros son de este tipo. El cuadro clínico de la intoxicación corresponderá a una hiperactividad colinérgica manifestada a nivel parasimpático, a nivel de neurona motora y un cuadro neurológico central.

<b>Signos y síntomas de la intoxicación con inhibidores de la acetilcolinesterasa</b>	
<b>Muscarínicos</b>	Bradycardia severa Sudoración excesiva Aumento en general de secreciones Miosis Diarrea
<b>Nicotínicos</b>	Fasciculaciones Hipertonicidad muscular Fatiga muscular Parálisis músculos respiratorios
<b>Neurológicos</b>	Ansiedad Convulsiones

Además de las medidas generales de manejo de un paciente intoxicado, estos pacientes deben recibir en primera instancia un anticolinérgico, el más usado es la atropina, aunque algunos autores recomiendan el glicopirrolato. Posteriormente, pueden darse sustancias que reactivan la enzima colinesterasa, sustancias llamadas genericamente oximas y donde se destacan el 2-PAM, la pralidoxima y la toxogonina.

La intoxicación por escopolamina muestra el cuadro inverso. La escopolamina es un anticolinérgico y el cuadro clínico mostrará:

<b>Signos y síntomas de la intoxicación por escopolamina</b>	
<b>Muscarínicos</b>	Taquicardia Sequedad de la piel (calor) Boca seca Midriasis
<b>Neurológicos</b>	Somnolencia Psicosis

Popularmente la escopolamina es conocida como burundanga, pero la evidencia actual muestra que las personas que son intoxicadas con fines criminales no reciben solo escopolamina, sino mezclas de otros fármacos hipnóticos.

La intoxicación por escopolamina se manejará aumentando los niveles endógenos de acetilcolina, para ello se requiere dar un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, idealmente uno que atraviese la barrera hematoencefálica y permita antagonizar los efectos cerebrales, el fármaco recomendado es la fisostigmina (Antilirium®).

Otra sustancia que puede ser causa de intoxicación es la toxina botulínica (Botox®), sustancia muy tóxica, actualmente utilizada para camuflar arrugas faciales y para algunas distonías musculares. La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina y se imposibilita la contracción muscular. No existe un tratamiento farmacológico ideal y el manejo debe hacerse cuidando el estado cardiorrespiratorio.

## **Farmacología del Sistema Nervioso Central**

Ya se han venido mencionando fármacos que tienen acciones a nivel del sistema nervioso central, vamos ahora a ubicarlos dentro de la patología psiquiátrica o neurológica.

El sistema nervioso central tiene a su cargo el control de todas las actividades que se realizan y que realiza el cuerpo. Éste ejerce dos tipos de controles, el control emocional (psíquico) y el control físico. Estas actividades, aunque como todo, están íntimamente ligadas, se estudian por separado y comprenden:

<b>Fármacos que actúan a nivel del SNC en patología psiquiátrica o neurológica</b>	
Psicofármacos	Antipsicóticos Ansiolíticos Antidepresivos Estimulantes
Hipnóticos Anticonvulsivos Antiparkinsonianos Relajantes musculares centrales Antimigrañosos Anestésicos y analgésicos centrales Alcoholes	

Para entender la acción de los fármacos sobre el SNC se debe comprender el comportamiento de neurotransmisores, neuromediadores y neuromodulares cerebrales. Algunos de ellos tienen efectos excitatorios y otros efectos inhibitorios, de tal manera que los fármacos, al estimularlos o inhibirlos, causarán igualmente estimulación o inhibición de funciones.

La estimulación de un receptor excitatorio causará estimulación, la estimulación de un receptor inhibitorio causará inhibición, la inhibición de un receptor excitatorio causará inhibición, pero la inhibición de un receptor inhibitorio, causará estimulación.

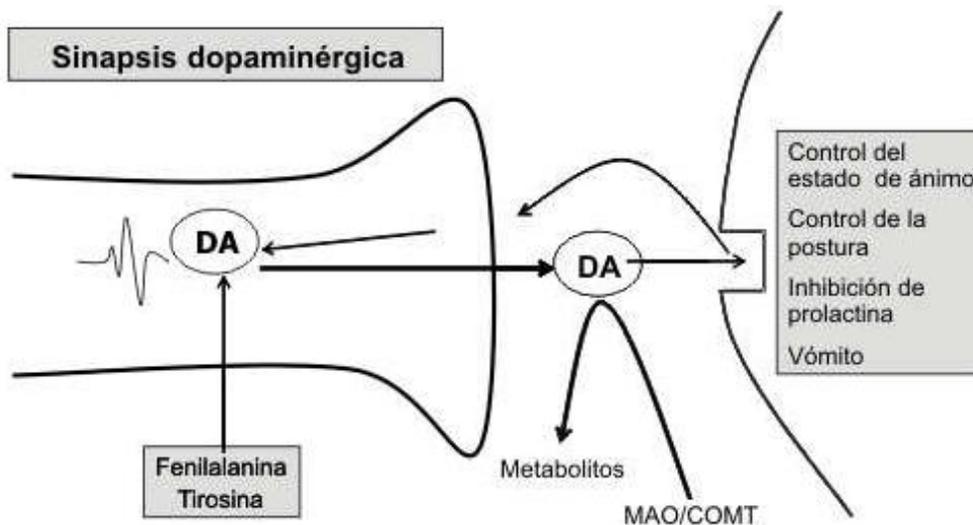
En primer lugar vamos a revisar el comportamiento de los neurotransmisores cerebrales y en segundo lugar la utilidad terapéutica de los fármacos que los afectan.

Los neurotransmisores excitatorios de importancia farmacológica son: noradrenalina, acetilcolina, dopamina, serotonina e histamina. El comportamiento fisiológico y farmacológico de la sinapsis noradrenérgica y de la sinapsis colinérgica ya fueron revisadas, de manera que revisaremos a continuación las otras tres.

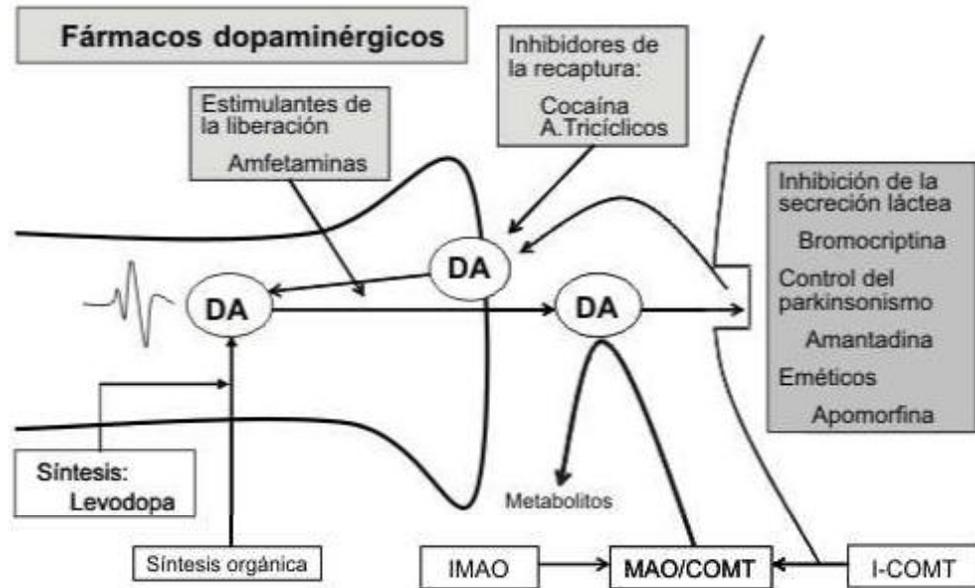
### Sinapsis dopaminérgica

La dopamina es un precursor de la noradrenalina, con funciones propias como neurotransmisor en muchas sinapsis, especialmente en el SNC, donde sus acciones son básicas para la modulación del afecto y control de la psiquis, además modula la armonía de los movimientos y de la secreción de varias factores liberadores de hormonas y de hormonas como la prolactina. El centro del vómito también es dopaminérgico.

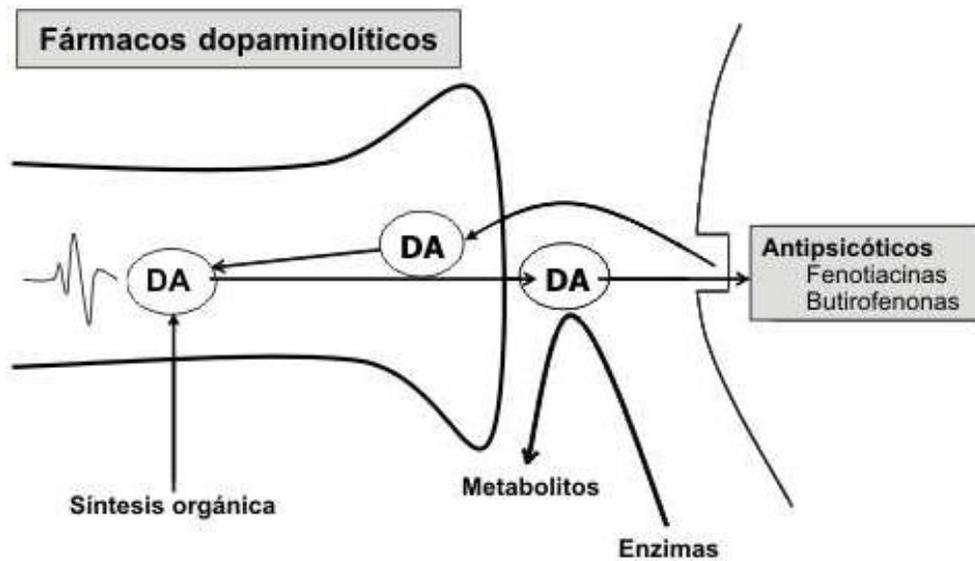
Se conoce la existencia de varios receptores para la dopamina (DA1, DA2, DA3 y otros) pero su importancia en la terapéutica diaria todavía no es mucha.

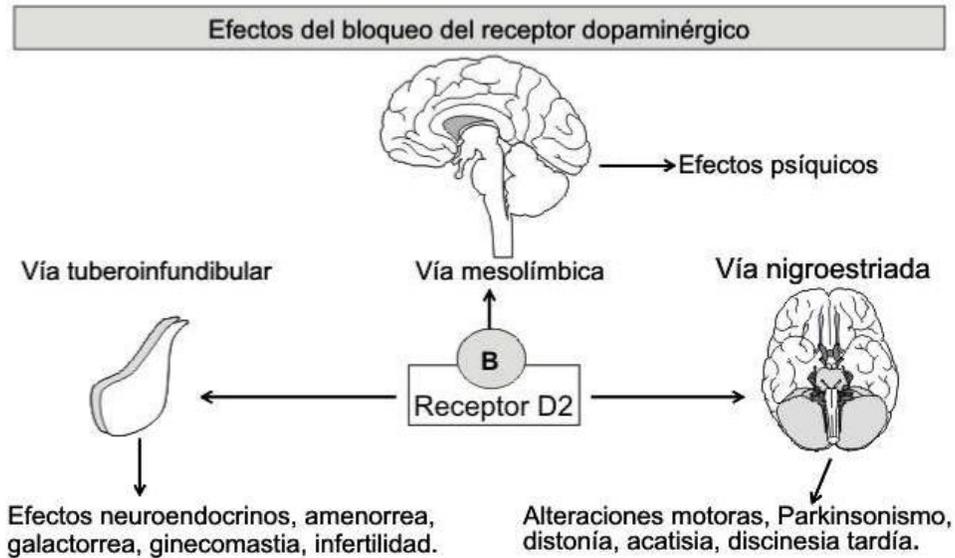


Los fármacos que estimulan el sistema dopaminérgico inhiben la galactorrea, pueden ser eméticos y disminuyen movimientos anormales como los que ocurren en el extrapiramidalismo.



Los fármacos antidopaminérgicos o dopaminolíticos son excelentes antipsicóticos, pero causan galactorrea y movimientos anormales tipo extrapiramidalismo. Pueden llegar a ser también antieméticos.

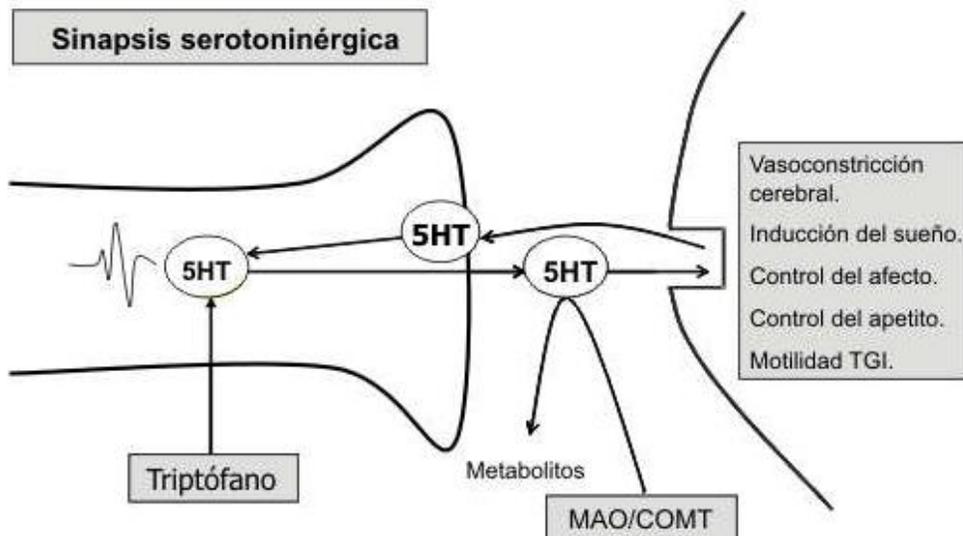




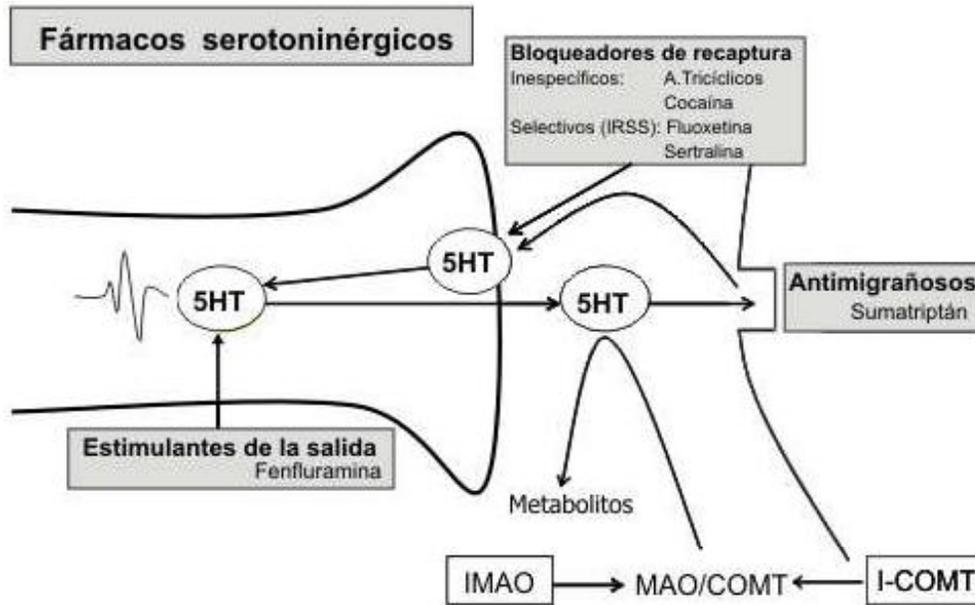
### Sinapsis serotoninérgica

La 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina es otro neurotransmisor que comparte conductas fisiológicas y farmacológicas con la noradrenalina. A pesar de ser un neurotransmisor excitatorio, uno de sus efectos más paradójicos es estimular la iniciación del sueño. Ayuda a modular el apetito, por lo que el bloqueo de la serotonina puede aumentar el deseo de comer.

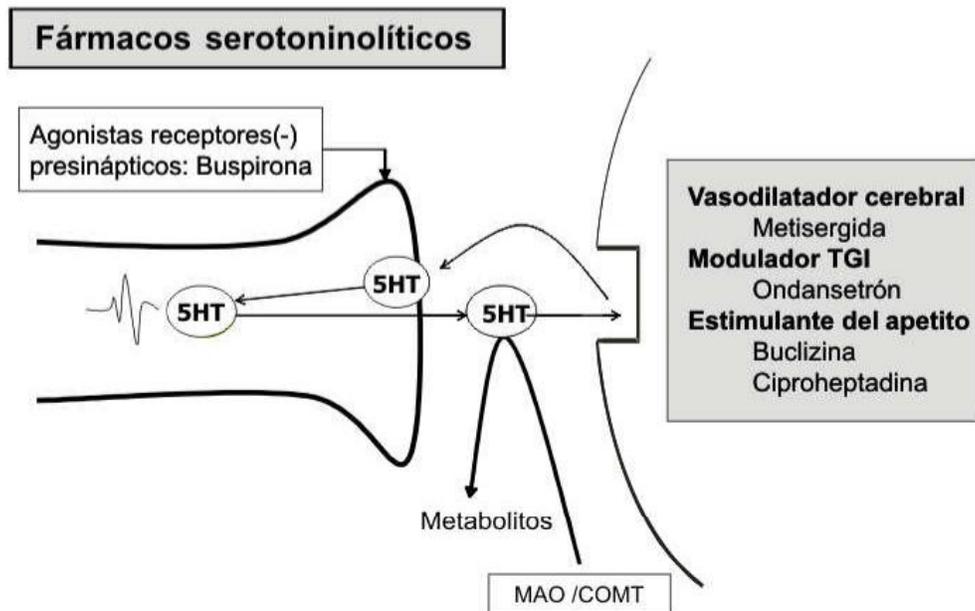
Para la serotonina también se han identificado varios receptores, muchos de ellos ubicados especialmente en el tracto gastrointestinal.



Los estimulantes serotoninérgicos son muy utilizados para controlar síndromes depresivos. Los antidepresivos más utilizados en la actualidad bloquean la recaptura presináptica de la serotonina, facilitando el aumento de niveles del neurotransmisor en la sinapsis.



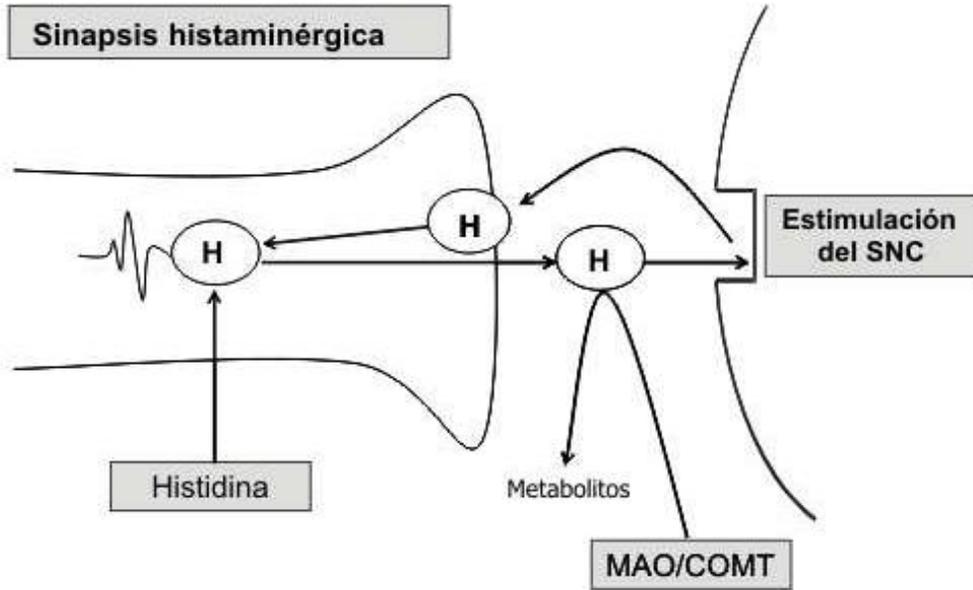
Por el contrario, algunos serotoninolíticos pueden ayudar a controlar la ansiedad al disminuir las concentraciones de este neurotransmisor excitatorio, otros como la ciproheptadina, al bloquear receptores serotoninérgicos, pueden estimular, aunque muy levemente, el apetito.



### Sinapsis histaminérgica

Es la menos conocida de estas sinapsis, se sabe que causa una estimulación generalizada del SNC y que sobre todo su bloqueo genera un cuadro de inhibición central.

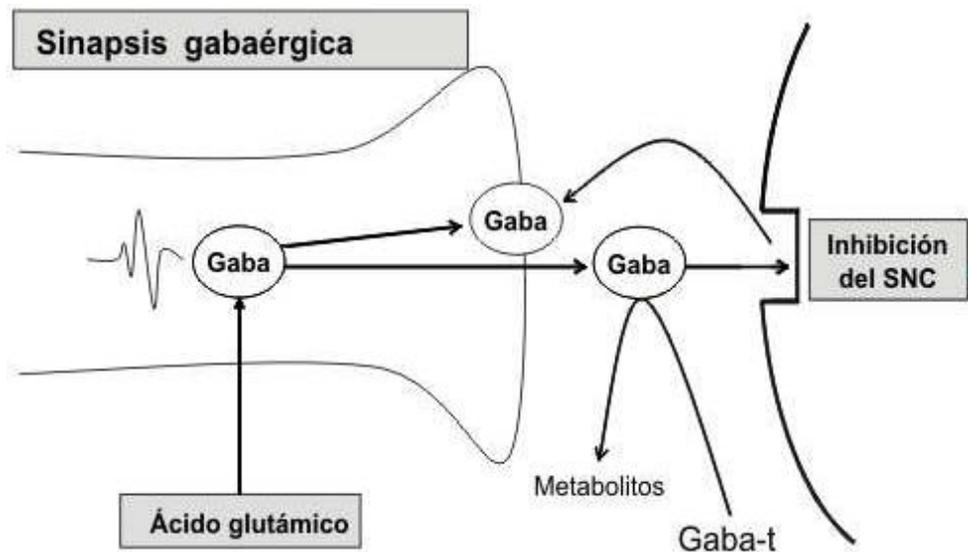
Es importante identificar desde ya que la histamina(H), además de ser un neurotransmisor en el SNC (receptores H1, H2 y H3), cumple funciones como autoacoide en la rección inflamatoria (receptores H1) y en la producción de jugo gástrico (receptores H2).



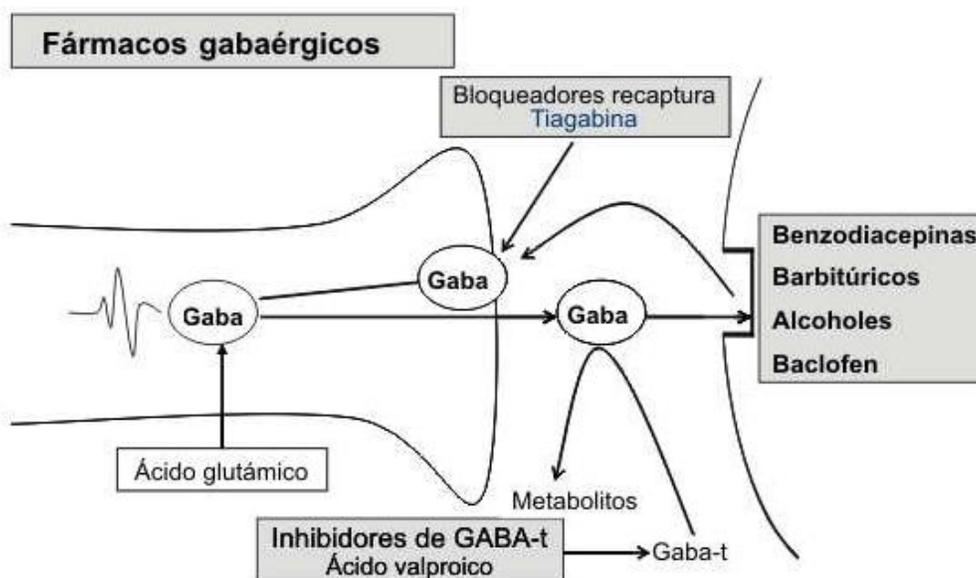
En cuanto al SNC, es importante recordar que el uso de antihistamínicos H1, además de causar somnolencia y torpeza psicomotora, disminuye el reflejo de la tos y puede ayudar a controlar el vértigo. Los antihistamínicos H2 pueden causar alucinaciones.

### Sinapsis gabaérgica

Aunque existen varias sustancias cerebrales con acción inhibitoria, el único neurotransmisor inhibitorio de importancia farmacológica es el ácido gammaminobutírico (GABA):



Los más importantes ansiolíticos y muchos anticonvulsivos son fármacos con acción gabaérgica:



No existen fármacos con acción gabalítica de importancia terapéutica, pero dos sustancias con esta acción, la estricnina y la picrotoxina, se utilizan para hacer convulsionar a animales de experimentación. El flumazenil no es gabalítico, sino antagonista farmacológico de las benzodiazepinas.

## Fármacos por terapias

### Neurolépticos

Es el término preferido para denominar a los fármacos con efecto anti-psicótico. La gran mayoría de ellos son dopaminolíticos (DA-) aunque recientemente se han vinculado a la terapia fármacos que actúan sobre histamina, sobre serotonina y sobre acetilcolina

Neurolépticos convencionales	
<b>1. Fenotiazinas Alifáticas (DA-)</b> Mas sedantes y menos efectos extrapiramidales	Levomepromazina (Sinogán®) Clorpromazina (Largactil®)
<b>2. Fenotiazinas Piperidínicas (DA-)</b> Tienen regular efecto sedante y poca capacidad para producir efectos extrapiramidales.	Pipotiazina (Piportil®) Tioridazina (Meleril®)
<b>3. Fenotiazinas Piperazínicas (DA-)</b> Grandes efectos extrapiramidales y poca actividad sedante.	Trifluoperazina (Modiur®, Stelazine®) Tioproperazina (Mayeptil®) Proclorperazina (Stemetil®) Propericiazina (Neuleptil®) Flufenazina (Prolixin®)
<b>4. Fenotiazinas antihistamínicas (DA-, H-, Ac-)</b> Gran efecto antihistamínico y anticolinérgico.	Prometazina (Fenergan®)
<b>5. Butirofenonas (DA-)</b>	Haloperidol (Halopidol®)

<b>Para recordar de las fenotiacinas...</b>	
Su principal uso es como antipsicóticas.	
En alguna época se utilizaron como antieméticas.	
Sus efectos indeseables más frecuentes son:	Extrapiramidalismo (Parkinsonismo). Sequedad de la boca. Galactorrea. Amenorrea. Pueden causar obstrucción biliar e ictericia. Tienen un efecto hipotensor por acción simpaticolítica alfa.

<b>Neurolépticos atípicos</b>	
<b>Benzamidas (DA-)</b>	Sulpiride (Dogmatil®, Equilid®) Tiapride (Triapidal®) Amisulprida (Socian®, Deniban®) Veralipride (Agregal®)
<b>Dopaminolíticos (DA-) y antiserotinérgicos (5HT-)</b>	Olanzepina (Dozic®, Zyprexa® ®, Zelta®) Clozapina (Leponex®, Zapen®) Risperidona (Risperdal®) Quetiapina (Seroquel®)
<b>Antiserotinérgicos (5HT1D-, 5HT2C-)</b>	Ziprasidona (Zeldox®, Geodon®)

El aripiprazol (Abilify®) es un neuroléptico que tiene mecanismos de acción muy diferentes pues es agonista parcial DA<sub>2</sub>, agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub>, antagonista 5HT<sub>2A</sub>. No tiene acción anticolinérgica.

La enfermedad maniaco-depresiva o trastorno bipolar, se caracteriza porque el paciente en ocasiones tiene episodios severos de depresión y en otros casos está eufórico (maniaco). La droga más utilizada en su control es:

<b>Carbonato de litio (Theralite®, Carbolit®).</b>
• Inhibe recaptación de aminoácidos modulando los mecanismos de liberación de neurotransmisores.
• Reemplaza iónicamente al Na.
• Su margen de seguridad es muy estrecho. -Dosis usual 0,2-0,6 g cada 6/8 horas. -Litemia en paciente controlado: 0,5 a 0,8 mEq/L -Niveles tóxicos en sangre > 1,5 mEq/L

### **Ansiolíticos**

Son popularmente llamados tranquilizantes. El mecanismo más usado para disminuir los síntomas de la ansiedad es la estimulación del neurotransmisor inhibitorio GABA, pero es posible actuar también disminuyendo la estimulación de la histamina o la de serotonina.

Las **benzodicepinas (BZD)** son los más importantes gabaérgicos. Son fármacos muy efectivos pero pueden causar farmacodependencia, por eso son drogas de estricto control y deben utilizarse con mucha precaución.

- Diacepam .....(Valium®, Distensar®)
- Bromazepam .....(Lexotan®, Octanyl®)
- Lorazepam .....(Ativan®)
- Oxazepam .....(Serepax®)
- Prazepam .....(Equipax®)
- Alprazolam .....(Nirvan®)

**Antiserotoninérgicos (5HT-).** Su efecto es de iniciación muy lenta, en ocasiones demora semanas, lo cual hace poco práctico su uso.

- Buspirona .....(Buspar®)

**Antihistamínicos (H-).** Son drogas muy seguras y sin riesgo de importante de farmacodependencia. Ideales cuando se requiere un ansiolítico en niños.

- Hidroxicina .....(Hiderax®)

Para recordar de las benzodicepinas...		
• Tienen excelente margen de seguridad.		
• Se usan como:	-Ansiolíticas	-Hipnóticas
	-Anticonvulsivas	-Relajantes musculares
• No tienen efectos indeseables notorios pero pueden causar dependencia física.		
• El diacepam es considerado de riesgo teratogénico.		
• Son drogas baratas.		
• Su acción se antagoniza con flumazenil (Lanexat®)		

**Antidepresivos**

La depresión es una de las enfermedades más frecuentes de la humanidad hoy en día, por esa razón existe una gran oferta farmacológica. La idea farmacológica es aumentar la acción o el estímulo de alguno de los neurotransmisores excitatorios, consecuentemente, los antidepresivos se clasifican en:

<b>Antidepresivos. Clasificación.</b>	
<b>•Inhibidores de la MAO.</b>	
IMAO clásicos (NA+,DA+,H+,5HT+)	-Iproniazida -Tranicilpromina (Parnate®) -Fenelzina
RIMA o inhibidores reversibles de MAO-A (NA+,DA+,H+,5HT+)	-Moclobemida (Aurarix®) -Taloxotona (Humoryl®) -Brofaromina
<b>•Tricíclicos y similares (NA+,DA+,H+,5HT+).</b>	
Inhiben la recaptura de noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina	-Imipramina (Tofranil®) -Amitriptilina (Tryptanol®) -Clomipramina (Anafranil®) -Maprotilina (Ludiomil®) -Butriptilina (Evadyne®) -Viloxazina (Vicilan®) -Doxepina (Expan®) -Trimipramina (Surmontil®)
<b>•IRSS o inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (5HT+).</b>	
Son muy efectivos y tienen menos efectos indeseables por actuar sólo sobre un neurotransmisor.	-Trazodone (Trittico®) -Fluoxetina (Prozac®) -Sertralina (Zolof®, Sertranex®) -Fluvoxamina (Luvox®) -Paroxetina (Paxil®, Aropax®, Seroxat®) -Citalopram (Celexa®, Seropram®) -Escitalopram (Lexapro®)
<b>•ISRD o inhibidores selectivos de recaptación de dopamina. (DA+)</b>	
	-Amineptino (Survector®) -Bupropión (Odranal®, Duforin®)
<b>•ISRN o inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina. (NA+)</b>	
	-Reboxetina (Integrex®, Edronax®) -Oxaprotilina -Atomexetina (Strattera®)
<b>•Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.</b>	
	-Venlafaxina (Efexor®) -Milnacipran (Ixel®) -Duloxetina (Cymbalta®)
<b>•Inhibidores de recaptación de dopamina y noradrenalina.</b>	
	-Nomifesín
<b>•Inhibidores de recaptación de dopamina y serotonina.</b>	
	-Banzinaprina
<b>•Antagonistas de alfa-2 presináptico.</b>	
Son antidepresivos muy nuevos con un mecanismo de acción muy diferente a todos los demás.	-Mirtazapina (Remeron®)
<b>•Otros fármacos con efecto antidepresivo</b>	
	-Amoxapina (Asedin®, Demolox®) -Mianserina (Lerivon®) -Nefazodona (Serzone®, Deprefax®) -Litoxetina -Tianeptina (Stablon®)

### Estimulantes del SNC (NA+,DA+,H+,5HT+)

A diferencia de los antidepresivos que solo tienen un buen efecto sobre personas deprimidas, los estimulantes del SNC muestran efecto excitatorio sobre cualquier persona que los use.

Los más conocidos son:

<b>Amfetaminas (Benedrina®) Metilfenidato (Ritalina®)</b>	Metamfetamina (Éxtasis)
<b>Efedrina</b>	Seudoefedrina
<b>Fenilpropanolamina (FPA)</b>	
<b>Xantinas</b>	Cafeína Teofilina Teobromina
<b>Fenilefrina</b>	Muy utilizada en antigripales.

### Hipnóticos

Los hipnóticos más importantes también son benzodiazepinas:

- Midazolam .....(Dormicum®)
- Brotizolam .....(Lindormin®)
- Flunitrazepam .....(Rohypnol®)
- Triazolam .....(Somese®)

No se recomiendan para el manejo del insomnio por el grave riesgo de la farmacodependencia. Se usan para sedar pacientes para procedimientos pequeños (p.ej., endoscopias).

Otros hipnóticos, también gabaérgicos, pero con menos riesgos, son:

- Hidrato de cloral .....(Noctec®)
- Zolpidem .....(Stilnox®, Somnil®)
- Zaleplón .....(Sonata®)
- Zoplicona .....(Imovane®, Sedorm®)
- Eszopiclona .....(Valnoc®)

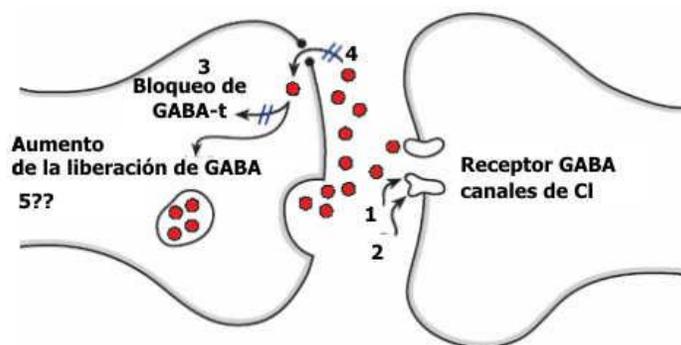
### Anticonvulsivos

Los fármacos anticonvulsivos se agrupan así:

<b>Anticonvulsivos para uso en crisis convulsivas</b>	
Benzodiazepinas	–Diacepam (Valium®) –Lorazepam (Ativan®) –Clonazepam (Rivotril®)
Fenobarbital (Gardenal®)	
Fenitoína (Epamin®)	
<b>Anticonvulsivos para prevenir crisis convulsivas generalizadas tipo gran mal</b>	
Fenitoína (Epamin®)	
Carbamazepina (Tegretol®)	
Oxcarbazepina (Trileptal®)	
Clonazepam (Rivotril®)	
Ácido valproico (Depakene®)	• Derivados del ácido valproico – Valproato de magnesio (Atemperator®) – Valproato de sodio (Valsup®) – Divalproato sódico (Valcote®)
Fenobarbital (Gardenal®)	
Primidona (Mysoline®)	
Gabapentin (Neurontin®)	
Lamotrigina (Lamictal®)	
Vigabatrina (Sabril®)	
Tiagabina	
<b>Anticonvulsivos para prevenir crisis parciales, convulsiones focales, psicomotoras o pequeño mal</b>	
	Etosuximida (Zartalin®)
	Clonazepam (Rivotril®)
	Ácido valproico (Depakene®)
	Primidona (Mysoline®)
	Topiramato (Topamac®)
	Levetiracetam (Keppra®)

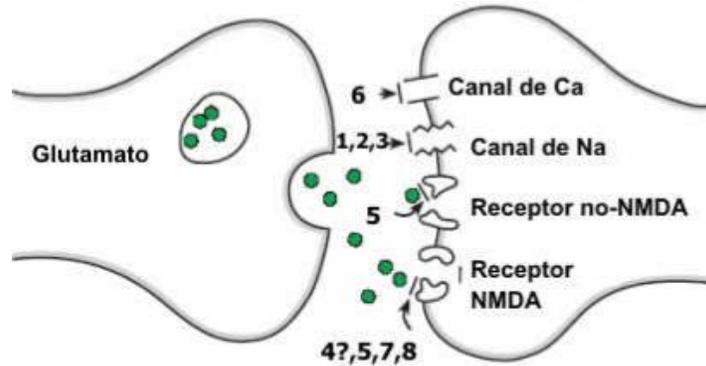
Estos anticonvulsivos actúan de dos maneras:

### **Aumentando la acción inhibitoria de GABA:**



**Drogas que aumentan la inhibición:** 1. Fenobarbital 2. Benzodiazepinas  
3. Vigabatrina, Valproicos 4. Tiagabina 5. Gabapentin

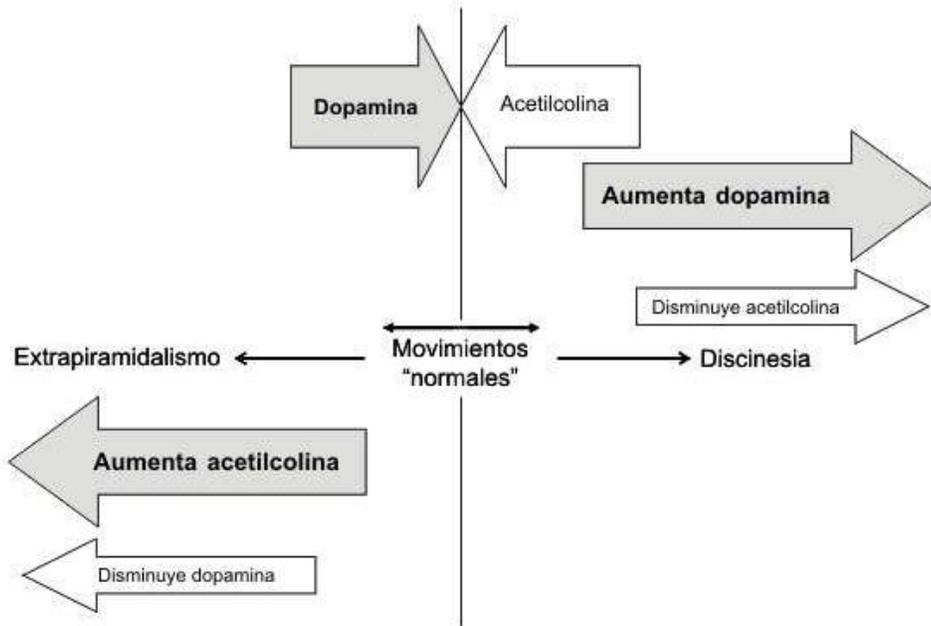
**Disminuyendo la acción excitatoria del glutamato:**



**Drogas que reducen la excitación:** 1. Fenitoína 2. Carbamazepina  
 3. Lamotrigina 4. Felbamate 5. Topiramate 6. Etosuximida  
 7. Ketamina 8. Magnesio

**Antiparkinsonianos**

Los movimientos anormales, denominados extrapiramidalismos, y en ocasiones síndrome de Parkinson, son magníficos ejemplos del control de una función por equilibrio de sustancias endógenas, en este caso, el equilibrio de la dopamina y la acetilcolina en los núcleos basales:



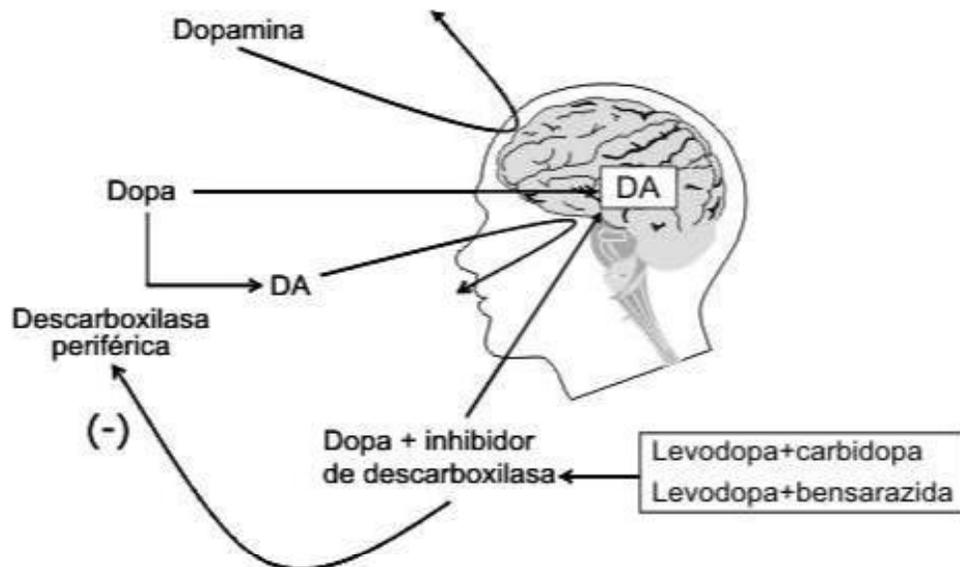
© CATORSE SCS. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La arterioesclerosis, tumores cerebrales, traumas, infecciones, tóxicos y fármacos pueden ser causa de desequilibrio de estos neurotransmisores con consecuente aparición de movimientos anormales.

Entre los fármacos responsables de este desequilibrio se encuentran muchos neurolépticos, especialmente las fenotiacinas, que bloquean los receptores de la dopamina, pero algunos otros fármacos de uso común como el antiemético metoclopramida (Plasil®) pueden causar extrapiramidalismo, especialmente en niños.

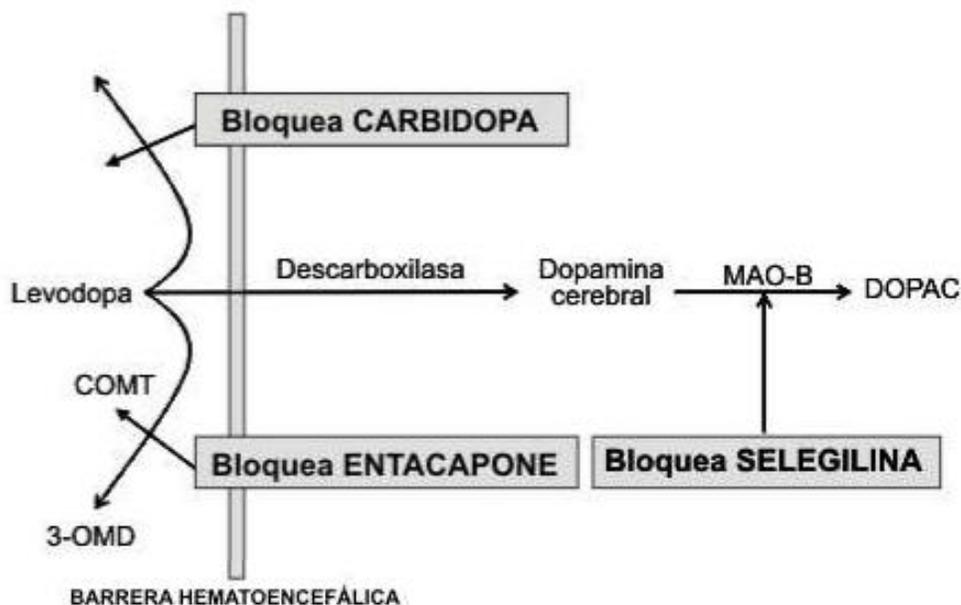
Los fármacos antiparkinsonianos entonces pueden actuar en tres vías:

- **Aumentar dopamina (DA).** La DA no pasa la barrera hematoencefálica por lo cual se recomienda dar el precursor dopa para que se convierta a dopamina en el SNC, para ello es conveniente además evitar que la dopa se convierta a dopamina por fuera del SNC. Esto se logra dando inhibidores de la descarboxilasa periférica (carbidopa, benserazida), que a su vez tampoco pasan la barrera hematoencefálica y no pueden inhibir la descarboxilasa en SNC.
  - Levodopa + Carbidopa (Cinetol®)
  - Levodopa + Benserazida (Madopar®)



- **Estimulantes de la actividad dopaminérgica.** Son fármacos que remplazan a la dopamina, aumentan su efectividad o disminuyen su degradación.
  - Amantadina (Amantix®, Zintergia®)
  - Lisurida (Dopergin®)
  - Selegilina (Selegil®)
  - Entacapone (Comtade®)
  - Pramipexol (Mirapex®, Mirapexin®, Sifrol®)

### Mecanismos de acción de antiparkinsonianos dopaminérgicos



- **Fármacos anticolinérgicos.** Son útiles especialmente en cuadros de extrapiramidismo causados por neurolepticos ya que en estos pacientes no pueden darse fármacos dopaminérgicos porque se arriesgaría antagonizar el tratamiento antipsicótico. En teoría, cualquier anticolinérgico funciona, pero se prefiere el biperideno (Akinetón®), en ocasiones triexifenidilo (Artane®). Es importante tener en cuenta que algunas fenotiacinas como la prometazina (Fenergan®) tienen también acción anticolinérgica y por lo tanto no solo no causan parkinsonismo, sino que incluso pueden ayudar a controlar el efecto indeseable en pacientes que usen otras fenotiacinas.
- En pacientes de difícil manejo es frecuente que se usen varias drogas, existe un producto comercial por ejemplo, que combina cabidopa + levodopa + entacapone (Stalevo®).

### Relajantes musculares centrales

Al principio de este capítulo se mencionaron los relajantes musculares de acción periférica sobre los receptores nicotínicos. Ahora vamos a mencionar relajantes musculares de acción central. Son sustancias con acción gabaérgica y causan una relajación muy suave, útil para el control de espasmos musculares como la tortícolis o el lumbago.

- Benzodiacepinas
  - Diacepam (Valium®)
- Metocarbamol (Robaxin®)
- Tizanidina (Sirdalud®)
- Baclofen (Lioresal®)

### Inhibidores de la galactorrea

La dopamina modula la prolactina y algunos fármacos dopaminérgicos se usan en casos de prolactinomas o cuando se requiere un control de la producción de leche.

- Bromocriptina (Parlodel®)
- Lisurida (Dopergin®)
- Cabergolina (Dostinex®)
- Quinagolida (Norprolac®)
- Pergolida
- Metergolina

### Antimigrañosos

El poder vasoconstrictor de la serotonina puede impedir la vasodilatación dolorosa de la segunda fase de la migraña, por lo cual algunos serotoninérgicos se usan en esta fase:

- Sumatriptán (Imigran®, Migragesin®)
- Naratriptán (Naramig®)
- Zolmitriptán (Zomig®)
- Rizatriptán
- Eletriptán
- Amlotriptán
- Terguride

### Anestésicos generales

En la sedación y en la anestesia general se utilizan varios fármacos que actúan inhibiendo las sinapsis del SNC. Algunos, como las benzodiacepinas, son gabaérgicos, pero otros modifican el metabolismo neuronal y bloquean el potencial de acción.

<b>Líquidos volátiles para uso inhalatorio</b>	Éter Cloroformo Halotano (Fluothane®) Metoxiflurano (Penthrane®) Enflurano (Ethrane®)
<b>Gases</b>	Óxido nitroso
<b>Inyectables</b>	Ketamina (Ketalar®) Flunitrazepam (Rohypnol®) (benzodiacepina) Tiopental (Pentothal®, Sodipental®) (barbitúrico) Droperidol (butirofenona) Fentanilo (Fentanyl®) (opioide)

## Otros fármacos con acción en el SNC

La lista de fármacos con acción en SNC, pero sin fuerte evidencia científica de su efectividad, incluye:

<b>Tratamientos farmacológicos del alcoholismo</b>	
Naltrexone (Storax®)	Antagonista de receptores opioides.
Aripiprazol(Abilify®)	Antidopaminérgico
Baclofeno (Lioresal®)	Relajante muscular gabaérgico
Acomprasato (Campral®)	Ayuda a mantener abstinencia. Mecanismo desconocido.
Topiramato (Topamax®)	Anticonvulsivo. Reduce ansías de beber.
Ondansetrón (Zofram®)	Antiserotoninérgicos. Antiemético. Mantiene abstinencia.
Rimonabant. En estudio.	Bloquea receptores cannabinoides.
Kudzú.	Hierba china milenaria.
<b>Inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina (ISRN)</b>	
Se están utilizando para el control del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	Atomoxetina (Strattera®)
<b>Antivertiginosos</b>	
Mejoran la circulación cerebral	Ginkgo biloba (Kiadon®) Betahistina (Verum®)
<b>Enfermedad de Alzheimer</b>	
Inhibidores de Ac-asa cerebral	Dopenecilo (Eranz®) Rivastigmina (Exelon®) Galantamina (Reminyl®)
<b>Trastornos leves de la función cerebral, demencia, alteraciones de la memoria.</b>	
Bloqueador de receptores NMDA. A concentraciones terapéuticas modula la neurotransmisión mediada por glutamato y aspartato. Existe alguna evidencia de su efectividad en enfermedad de Alzheimer.	Memantina (Akatinol®)
<b>Nootrópicos</b>	
Mejoran la utilización de glucosa por las neuronas. Disminuyen levemente acción GABA. Modulan la acción del glutamato.	Piracetam (Nootropil®) Piritinol (Encefabol®)

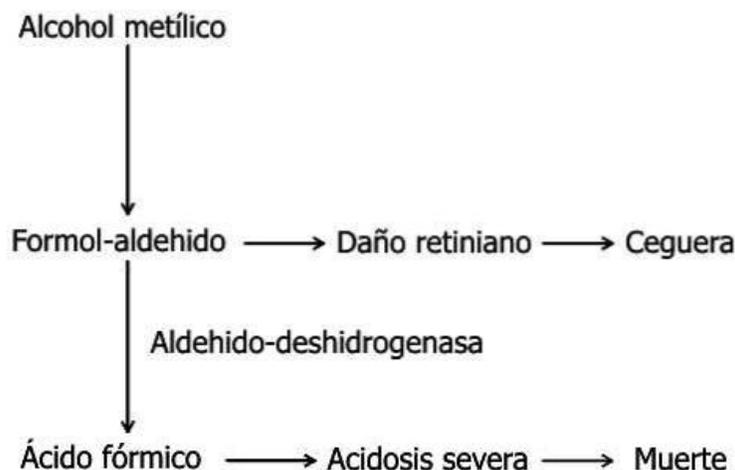
...viene

<b>Tratamiento del tabaquismo</b>	
Antidepresivos atípicos (ADA)	Bupropión (Duforin SR®) Duloxetina (Cymbalta®)
Reemplazos de la nicotina	Nicorette®
Agonistas parciales del receptor nicotínico en el SNC.	Varenicline (Chantix®)
<b>Fatiga crónica</b>	
Estimulantes del sistema reticular activador (SRA)	Sulbutiamina (Arcalión®)
<b>Neuroprotectores</b>	
Estimulan síntesis de fosfolípidos neuronales	Citicolina (Complegel®)
<b>Obesidad</b>	
Bloquea la recaptura de 5HT y de NA y se utiliza para disminuir el apetito en personas con sobrepeso.	Sibutramina (Reductil®)
<b>Eyacuación precoz</b>	
Los antidepresivos se han utilizado como controladores de la eyacuación precoz.	La dapoxetina (Priligy®) es el IRSS con mayor evidencia.

### Unas palabras finales sobre el consumo de alcohol

El etanol o alcohol etílico es el fármaco adictivo de mayor aceptación social, su comportamiento cerebral es gabérgico (inhibidor), por eso su consumo, a pesar de mostrar una euforia inicial, desencadena en grandes depresiones psicomotoras.

#### Mecanismo fisiopatológico de la intoxicación con metanol



El metanol, alcohol metílico o alcohol de madera, es un alcohol químicamente más simple (un solo carbono), pero de gran toxicidad.

Igual que el etanol, se produce en la fermentación biológica por lo cual un licor destilado sin el cuidado adecuado puede quedar combinado con metanol con consecuencias funestas.

La toxicidad no es exactamente del metanol, sino de sus metabolitos, el hígado convierte el metanol en formol y ácido fórmico, sustancias de gran toxicidad. Existen datos sobre personas que han quedado ciegas con solo consumir 4 mL de metanol y otras que han muerto con solo 8 mL.

Los signos y síntomas de la intoxicación con metanol son: dolor abdominal severo, con vómito y diarrea, visión borrosa, midriasis, respiración en boca de pescado, hipotermia, disnea, rigidez con opistótonos y convulsiones.

Además de los cuidados generales a aplicar a un paciente intoxicado, el antídoto es el etanol, que al copar la capacidad metabólica del hígado, impide que el metanol se metabolice y se convierta en los tóxicos mencionados.

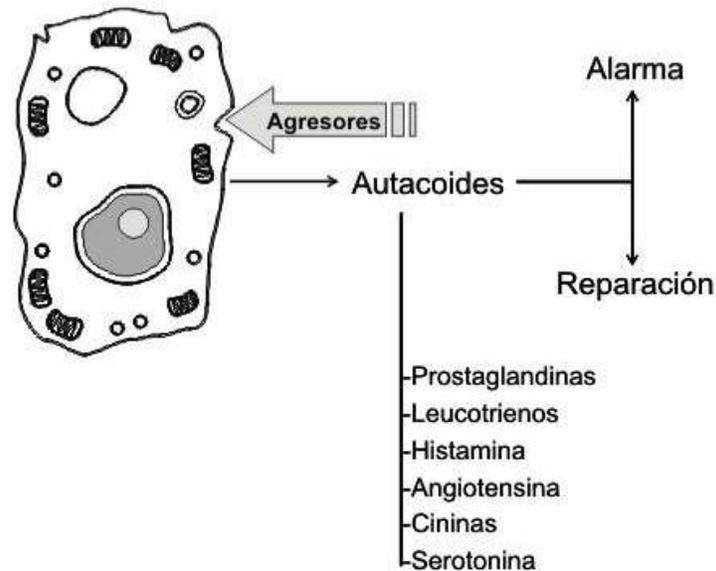


## 10

## Farmacología de la reacción inflamatoria

La reacción inflamatoria tiene dos componentes finamente unidos, **la respuesta celular** y **la respuesta humoral**. Llamamos autacoides a las sustancias participantes de la respuesta humoral y, como ya se dijo, están dirigidas a producir las señales de alarma (dolor, rubor, calor, edema) y a iniciar la reparación.

Los autacoides de mayor importancia farmacológica son:



### Histamina y antihistamínicos

La histamina tiene tres puntos de acción diferentes: neurotransmisor en el SNC, estimulante de la secreción gástrica en el sistema digestivo y mediador de la reacción inflamatoria (autacoide), especialmente en aquella de origen alérgico.

Los efectos autacoides de la histamina, además de ronchas y prurito, incluyen vasodilatación, broncoconstricción, edema y aumento de secreciones nasales, salivares, conjuntivales, etc.

La histamina tiene muy poco uso como fármaco, excepcionalmente se utiliza para evaluar la función gástrica y para desensibilizar personas alérgicas.

Los antihistamínicos son unas de las drogas más utilizadas por el ser humano, especialmente para el control de reacciones alérgicas leves.

Podemos hablar de cuatro tipos de antihistamínicos:

**a. Antihistamínicos H1 convencionales o a veces llamados clásicos.**

Ocupan el receptor H1 de la histamina en todo el organismo de tal manera que a nivel periférico bloquean el efecto inflamatorio y vasodilatador de la histamina y a nivel central disminuyen el reflejo de la tos, el vértigo y causan un efecto inhibitorio que puede ayudar a controlar la ansiedad y que generalmente causa gran somnolencia. Son excelentes para controlar reacciones de urticaria.

- Hidroxicina (Hiderax®)
- Clorfeniramina (Clorotrimeton®)
- Dexclorfeniramina (Polaramine®)
- Clemastina (Tavegyl®)
- Difenhidramina (Benadryl®)
- Difenhidrinato (Dramamine®, Mareol®)
- Meclizina (Bonadoxina®)
- Buclizina (Dietrex®)
- Ciproheptadina (Trimetabol®)

La prometazina (Fenergan®) es una fenotiacina con buena actividad antihistamínica y se clasifica también dentro de este grupo.

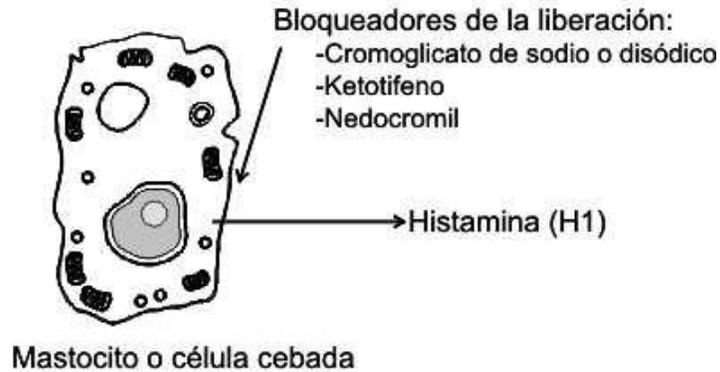
Otros antistamínicos de este grupo tienen también efecto antisero-toninérgico, p.ej., ciproheptadina.

**b. Antihistamínicos H1 modernos.** Son sustancias con gran poder para ocupar los receptores H1 periféricos de la histamina, pero atraviezan muy poco la barrera hematoencefálica, por esta razón no causan somnolencia, lo cual los hace muy populares y deseados. Se utilizan para el control de alergias leves y especialmente para controlar los síntomas de la gripa y los del resfriado común.

- Loratadina (Clarytine®)
- Azatadina (Idulamine®)
- Desloratadina (Aerius®, Desalex®)
- Cetirizina (Zyrtec®)
- Levocetirizina (Levoc®, Zyxem®)
- Fexofenadina (Allegra®)
- Ebastine (Ebastel®)
- Epinastina (Flurinol®)
- Astemizol (Hismanal®)

**c. Bloqueadores de la liberación de histamina.** Estas sustancias tienen un mecanismo de acción diferente, no bloquean los receptores H

sino que impiden que algunas células (mastocitos) liberen histamina durante la reacción alérgica. Por esta razón, no son útiles cuando ya se ha desencadenado la reacción, sino que se deben utilizar profilácticamente. Se usan especialmente en gotas oculares y nasales.



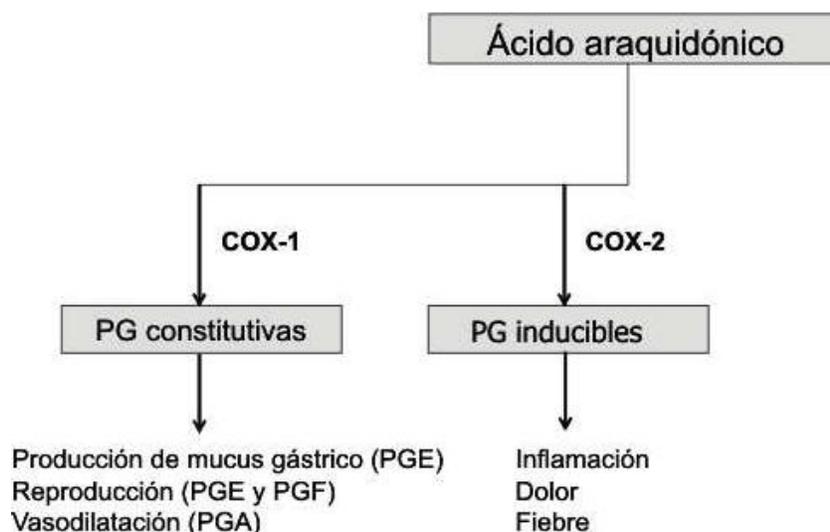
**d. Antihistamínicos H2.** También llamados bloqueadores H2, bloquean el receptor H2 que contribuye al control de la secreción del jugo gástrico. El primero de ellos fue la cimetidina, que posteriormente fue remplazado por la ranitidina (Zantac®), uno de los fármacos más utilizados hoy en día en el control de la enfermedad acidopéptica.

Por ser los antihistamínicos H1 fármacos muy usados, es frecuente encontrar casos de intoxicación, especialmente en niños. El cuadro clínico de la intoxicación se presenta con tinnitus, mucosas secas, visión borrosa, temblores, midriasis, depresión, fiebre, convulsiones y coma. No existen antídotos y el manejo está dirigido al soporte respiratorio.

### Prostaglandinas y antiprostaglandínicos

Las prostaglandinas son los principales mediadores del dolor, el calor, el rubor y el edema causados por el trauma y las enfermedades articulares.

Las prostaglandinas (PG) se producen en todas las células del cuerpo, menos en el glóbulo rojo. Existe una gran variedad de prostaglandinas identificadas con letras y números (PGA1, PGE2, PGF2a, etc.); algunas se producen como mediadoras de funciones endógenas no inflamatorias y se conocen como prostaglandinas constitutivas, las otras se producen como parte de la reacción inflamatoria y se conocen como prostaglandinas inducidas. En ambos casos su precursor es el ácido araquidónico de la membrana celular y la síntesis requiere de la enzima ciclooxigenasa (cox), enzima que es ligeramente diferente para la vía constitutiva (cox1) y para la vía inducible (cox2).



Las **prostaglandinas** y sus similares tienen todavía un uso reducido como fármacos, pero se usan:

- Para aumentar la producción de mucus gástrico y hacer citoprotección:
  - Misoprostol - (PGE1) (Cytotec®)
- Para estimular la maduración del cuello uterino:
  - Dinoprostona - (PGE2) (Prepidil®, ProstinE2®)
- Para controlar la producción de humor acuoso y disminuir la presión intraocular:
  - Latanoprost (Xalactan®)
  - Bimatoprost (Lumigan®)
- Para la disfunción eréctil:
  - Alprostadil - (PGE1) (Caverject®)

Dos prostaglandinas son especialmente diferenciadas, la PGI, denominada prostaciclina, producida por el endotelio vascular, es vasodilatadora y antiagregante plaquetaria y el tromboxano (TXA), producido por las plaquetas y es un agregante plaquetario. Estas dos prostaglandinas mantienen un equilibrio fisiológico para evitar la formación de trombos patológicos.

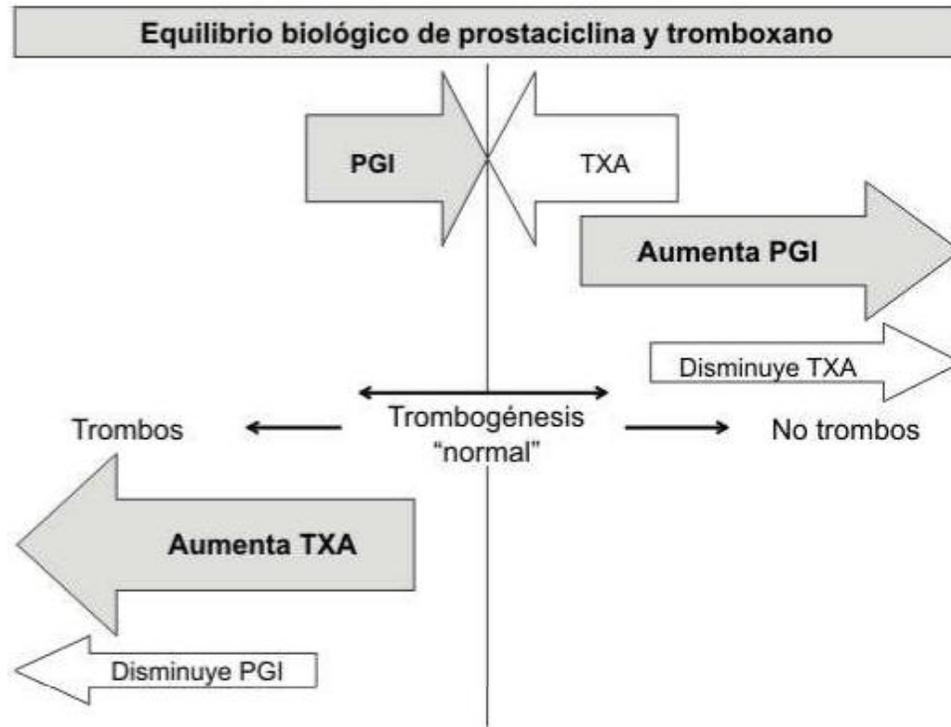
Los **antiprostaglandínicos** son de varios grupos:

### Los bloqueadores de la enzima cox1 y cox2

Tienen un gran efecto antiinflamatorio, se usan como analgésicos, como antipiréticos, como antiartríticos y como antiinflamatorios en general. Son los fármacos más usados en el mundo, especialmente para el control del dolor. Son conocidos popularmente como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para diferenciarlos de otros antiinflamatorios cuya base química es el cortisol.

Los AINE son muy efectivos también para disminuir las contracciones uterinas, por lo cual se usan en el control de la dismenorrea y para

disminuir, si es necesario, el trabajo de parto. En este último caso se debe tener en cuenta que el ductus arterioso del feto permanece abierto por efecto de la prostaglandina A y al bloquear la síntesis de las prostaglandinas se puede cerrar *in utero* y causar la muerte fetal. En niños que permanecen con el ductus arterioso abierto se usan antiprostaglandínicos para cerrarlo, con muy buenos resultados.



Al mismo tiempo, los AINE disminuyen la producción de mucus gástrico, por lo cual es muy frecuente que causen gastritis y aun úlceras gástricas. Usados a largo plazo pueden afectar también otras funciones de las prostaglandinas constitutivas, como la vasodilatación renal.

El prototipo de los fármacos de este grupo es la aspirina, pero existen muchos otros AINE como ibuprofeno (Advil®), naproxeno (Apronax®), piroxicam (Feldene®) y diclofenac (Voltaren®), entre otros.

Nuevamente, con respecto a la PGI y el TXA, la situación es bien distinta, todos los AINE tienen capacidad de inhibir la biosíntesis de ambos, por lo que no se afectaría el equilibrio, excepto cuando se usa aspirina a bajas dosis. Efectivamente se ha observado que la aspirina a dosis bajas (<150 mg) solo inhibe la formación de TXA, creando un desequilibrio a favor de la prostaciclina, y favoreciendo el efecto antiagregante.

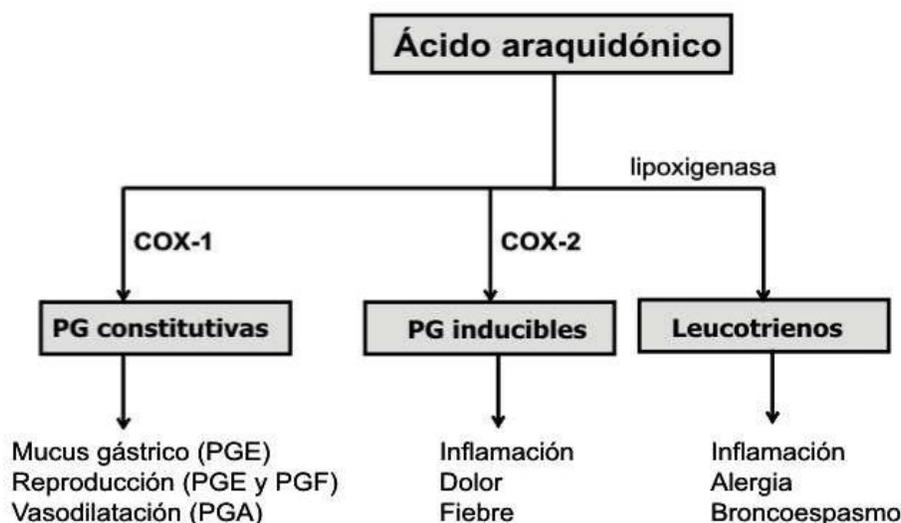
### **Inhibidores selectivos de cox2**

El segundo grupo de antiprostaglandínicos solo inhibe la enzima cox2, lo cual les concede prácticamente igual efecto antiinflamatorio que los inhibidores de cox1 y cox2 pero sin los efectos indeseables gastrointestinales. Esto les concedió gran ventaja clínica, infortunadamente

algunos estudios han mostrado que el uso por largo tiempo (18 meses) de los inhibidores cox2 (conocidos como coxib) aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular y este hallazgo llevó a los fabricantes a retirar la mayoría de los productos del mercado. Son inhibidores cox2 de este tipo, celecoxib (Celebrex®), Artroxil®), rofecoxib (Vioxx®, Diex®, Rofexib®), valdecoxib (Bextra®), parecoxib (Dynastat®) y lumiracoxib (Presige®), entre otros. Quedan en el mercado otros inhibidores selectivos cox2 que parecen no tener este riesgo pero que deben usarse con estricta indicación médica: clonixinato de lisina (Dorixina®), nimesulide (Ainex®), nabumetone (Ainetone®), meloxicam (Mobic®, Niflamin®, Flexol®).

### Leucotrienos y antileucotrienos

Los leucotrienos son otro producto de la llamada cascada del ácido araquidónico y son mediadores de la reacción inflamatoria alérgica, especialmente bronquial.



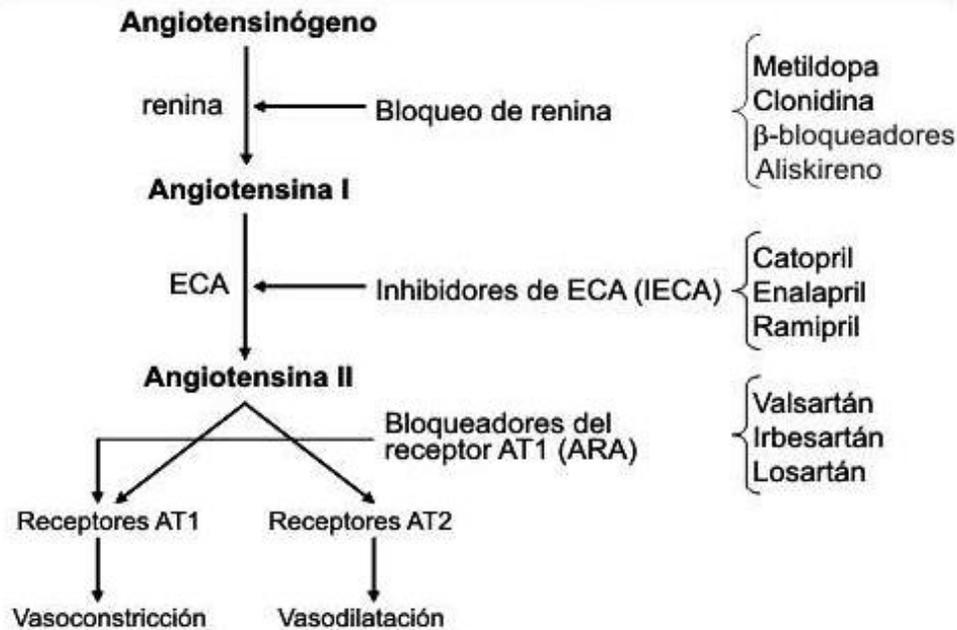
Los leucotrienos no tienen ninguna utilidad farmacológica pero los antileucotrienos se están utilizando para manejar el broncoespasmo de origen alérgico, especialmente en asma. Existen en el mercado: zafirlukast (Accolate®), montelukast (Singulair®) y pranlukast (Azlaire®).

### Angiotensina y antagonistas de la angiotensina

La angiotensina es un autacoide vasoconstrictor, aumenta la resistencia vascular periférica y estimula la síntesis y secreción de aldosterona, esto hace que tenga efectos constitutivos en el control de la presión arterial.

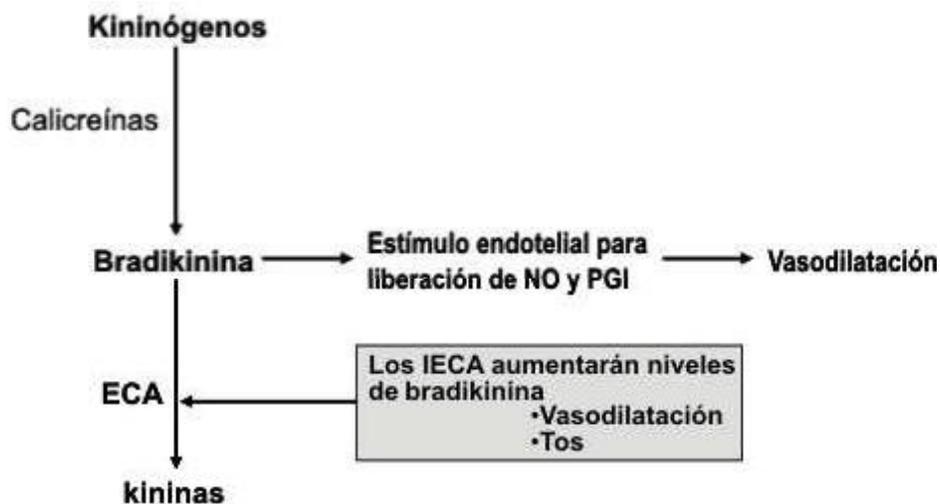
No tiene uso como fármaco, pero antagonizar sus efectos es la estrategia antihipertensiva más utilizada en la actualidad. Existen tres tipos de fármacos que pueden disminuir la presión arterial actuando en el llamado eje renina-angiotensina:

### Antihipertensivos que actúan sobre el eje renina - angiotensina



### Cininas

Las cininas (kininas) son potentes vasodilatadores endógenos pero no se usan farmacológicamente. Lo único a tener en cuenta es que el uso de inhibidores de la ECA eleva los niveles de bradikinina. Esto contribuye al efecto antihipertensivo de los IECA, pero es responsable del efecto indeseable más conocido: tos.



### Serotonina

Actúa como autacoide y como neurotransmisor en el SNC y en el TGI, donde se acepta que estimula la motilidad gastrointestinal. Existe una gran variabilidad de receptores. Como autacoide se acepta que predominan los efectos vasoconstrictores.

## Antinflamatorios esteroides

Podría decirse que el cortisol cumple funciones de antinflamatorio endógeno y antagoniza a los autacoides para conservar la homeostasis.

Los derivados y similares químicos del cortisol son llamados antinflamatorios esteroides, glucocorticoides o corticoesteroides y son los antinflamatorios más potentes que existen pues bloquean de una manera muy eficiente la producción de prostaglandinas, de leucotrienos y de histamina, solo que por ser derivados hormonales tienen otras acciones sistémicas que generan gran cantidad de efectos indeseables.

Los esteroides de uso farmacológico en diferentes entidades inflamatorias son:

- Hidrocortisona (Solurcortef®)
- Metilprednisolona (Solumedrol®, Depomedrol®, Medrol®)
- Prednisona (Meticorten®, Uniplen®)
- Prednisolona (Scherisolona®)
- Dexametasona (Decadrón®, Oradexon®, Deltafluorene®)
- Betametasona (Celestone®, Diprospan®, Inflacor®, Rynconox®)
- Triamcinolona (Kenacort®, Nasacort®)
- Deflazacort (Lantadin®)
- Beclometasona (Beclovent®, Bronconox®)
- Budesonida (Clebudan®, Pulmicort®, Timalar®, Rhinocort®)
- Fluticasona (Flixotide®, Flovent®, Novex®)
- Mometasona (Nasonex®, Uniclar®)
- Fluticasona (Flixonase®)

Todos estos antinflamatorios esteroides se consiguen en múltiples formas farmacéuticas (ampollas, tabletas, cremas, gotas, inhaladores, etc.) y muchas presentaciones comerciales.

En el capítulo de fármacos con efecto hormonal se ampliarán conceptos sobre los esteroides en general.

## Otros antinflamatorios

En el manejo de enfermedades artríticas y osteomusculares se han venido usando otro conjunto de fármacos que se van a mencionar a continuación:

<b>En osteoartritis</b>	
Glucosamina Viartril®, Dalibe®, Curaflex® Cartilox®	Estimula síntesis de proteoglicanos por el condrocito, favorece la producción de hialuronato, el líquido sinovial e inhibe colagenasa, fosfolipasa A2 y radicales superóxido de los macrófagos.
<b>En osteoartrosis de rodilla</b>	
Hilano Synvisc®	Derivado del hialuronato, componente del líquido sinovial que se utiliza vía intrarticular como remplazo del líquido sinovial.
<b>En artritis reumatoidea</b>	
D-penicilamina	Cupripen®)
Hidroxicloroquina	Dimard®, Dolquine®, Plaquinol®
Aurotiomato sódico	Miocrin®
Sulfasalazina	Rosulfant®
Leflunomida	Arava®
Antifactor de necrosis tumoral	anti-TNF - Inmunosupresor selectivo Etanercept (Enbrel®) Adalimumab (Humira®) Infliximab (Remicade®)

En la artritis gotosa, además del tratamiento para disminuir niveles de ácido úrico, se usa la colchicina (Colchimedio®) como antiinflamatorio específico.

En el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se usa mesalazina (Salofalk®). No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la mesalazina. Se cree que los efectos antiinflamatorios se deben, al menos en parte, a una inhibición de los efectos del ácido araquidónico en la mucosa intestinal a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, con lo que disminuye la inflamación del colon. Parece ser que la producción de metabolitos del ácido araquidónico está incrementada en los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino. La mesalazina también interfiere con la síntesis de los leucotrienos, posiblemente inhibiendo la actividad de la lipooxigenasa.

Un argumento a favor de la implicación de las prostaglandinas en la patogenia de las enfermedades inflamatorias del intestino es el hecho de que la administración de misoprostol (prostaglandina sintética) empeora los síntomas de la colitis ulcerativa. Sin embargo, los inhibidores específicos de la síntesis de las prostaglandinas y leucotrienos son menos eficaces que la mesalazina en estas enfermedades inflamatorias del intestino.



# 11

## El dolor nos deja sin palabras

*Es mejor que duela el cuerpo y no el alma.*

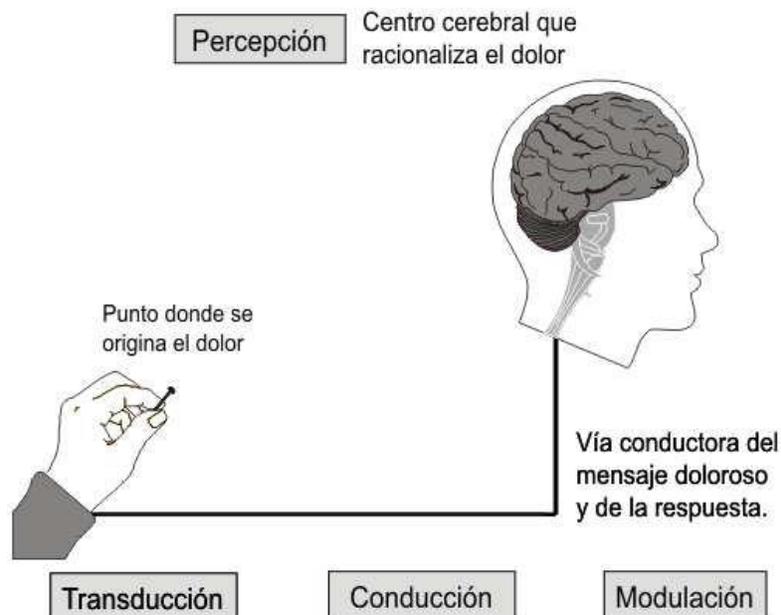
*Quevedo*

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular actual o potencial, es el síntoma más importante de la medicina, es el más frecuente en la consulta diaria según estadísticas; es un síntoma incómodo, molesto, que limita a las personas, produciendo ansiedad y en muchos casos, desesperación.

Lo ideal es detener o controlar el dolor, sin causar otros efectos indeseables; existen analgésicos y antiinflamatorios de uso oral, inyectable, de uso rectal, de uso tópico y también por medio de parches que se utilizan según el tipo de dolor y la edad del paciente.

Un dolor se origina en algún lugar periférico del cuerpo: un dedo, la nariz, el hígado, etc., pero es realmente interpretado por centros cerebrales (SNC), por eso decimos que quien «siente» realmente es el cerebro.

Gráficamente el proceso funciona así:



Algunos comentarios sobre este proceso, antes de seguir adelante:

- Este proceso ocurre en millonésimas de segundo y produce una respuesta que viaja en sentido contrario. Por ejemplo, una respuesta será retirar inmediatamente la mano.

- La interpretación cerebral recibe influencias de otros factores, por ejemplo, sociales y ambientales. Percepción es la manera como la mente organiza toda la información que le llega y genera sensaciones de agrado o desagrado. Duele más según el entorno donde uno esté y con quien se esté.
- Si el nervio es cortado, el mensaje no llegará al cerebro y por lo tanto «no se sentirá». Pero el mensaje puede llegar por otra vía (nerviosa también, pero indirecta). Por ejemplo, si yo tengo cortados los nervios que llevan sensaciones de mi mano, yo no sentiré un golpe, pero si veo que me estoy golpeando, mi cerebro recibe el mensaje por vía visual y «sentiré el golpe».

En el proceso de elaboración del dolor tenemos entonces tres puntos clave:

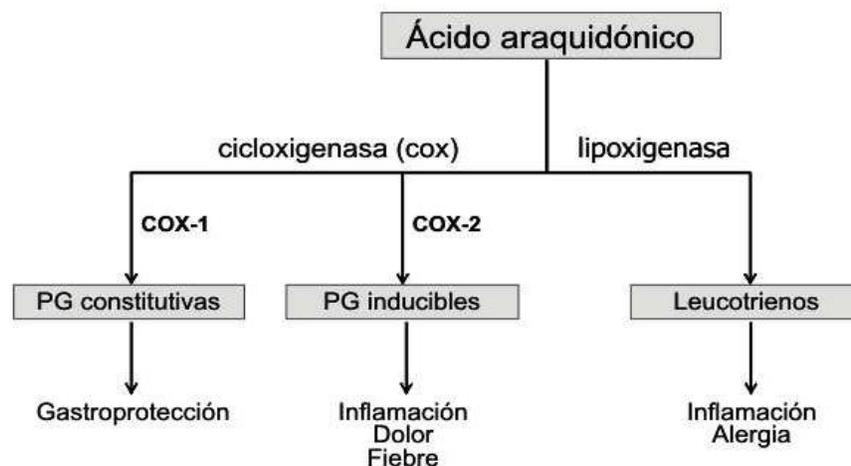
### 1. El sitio donde se origina la sensación.

Lo llamamos periferia y a los fármacos que actúan en ese sitio los llamamos **de acción periférica**. Los fármacos que actúan allí disminuyen la producción de prostaglandinas.

Estos analgésicos que actúan inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas se conocen también como:

- Analgésicos periféricos
  - Porque actúan en el sitio del dolor (periferia).
- Analgésicos, antipiréticos
  - Porque también disminuyen la fiebre.
- Antiinflamatorios no esteroides (AINE)
  - Por no tener la estructura química de las hormonas esteroides. Son diferentes a los esteroides (hormonas).

Estos analgésicos periféricos bloquean la enzima endógena ciclooxigenasa (cox), enzima requerida para que la célula produzca las prostaglandinas mediadoras del dolor y de la inflamación.



Los más utilizados bloquean diferentes clases de esa enzima (cox1 y cox2), por esa razón presentan también efectos indeseables en otros órganos. Por ejemplo gastritis.

- Medicamentos que actúan inhibiendo las enzimas cox1 y cox2, disminuyendo así las prostaglandinas y consecuentemente el dolor.
  - **Ácido acetilsalicílico** (ASA, aspirina, Asawin®, Ecotrin®).
    - \* Se usa solo por vía oral
    - \* Es muy utilizada como analgésica, antipirética y antiinflamatoria.
    - \* Sus efectos sobre la mucosa gástrica limitan su uso.
    - \* A dosis pequeñas (<150 mg) tiene efecto antitrombótico.
    - \* Se limita su uso en niños con infecciones renales pues puede causar enfermedad renal y síndrome de Reye.
    - \* Frecuentemente se mencionan otros usos potenciales, por ejemplo actualmente se dice que el uso periódico de aspirina ayuda a prevenir el cáncer de colon.
  - **Acetaminofeno** (Dolex®, Adorem®, Winadol®)
    - \* Se usa solo por vía oral.
    - \* Es el principal remplazo de la aspirina como analgésica y antipirética.
    - \* No tiene efecto antiinflamatorio, por lo cual, para muchos no es un AINE.
    - \* Afecta muy poco la mucosa gástrica.
    - \* No tiene efecto antitrombótico.
    - \* Es muy segura en niños.
  - **Ibuprofeno** (Advil®, Calmidol®)
    - \* Es otro remplazo de la aspirina muy de moda, es analgésico, antipirético y antiinflamatorio, pero no antitrombótico.
    - \* Sus efectos sobre la mucosa gástrica pueden ser sintomáticos.
    - \* Se está usando mucho para control de la dismenorrea.
    - \* Existe presentación pediátrica.
    - \* Uso oral.
  - **Dipirona**
  - **Oxiquinazina magnésica** (Lisalgil®)
    - \* Son dos sustancias hermanas.
    - \* Tienen buen efecto analgésico y antiinflamatorio, pero especialmente antipirético.
    - \* Tienen efectos sobre la mucosa gástrica.
    - \* No tienen efecto antitrombótico.

- \* Su uso es muy controvertido porque existen informes de agranulocitosis que puede ser fatal y por esa razón muchos prefieren no usarla
- \* Se usa por vía oral pero especialmente por vía intramuscular para el control de la fiebre
- **Ácido mefenámico** (Ponstan®)
  - \* Analgésico potente.
  - \* Existen informes de efectos indeseables a nivel hematológico.
- **Naproxeno** (Apronax®)
- **Piroxicam** (Feldene®)
- **Diclofenac** (Voltaren®, Cataflam®)
  - \* Aunque tienen efecto analgésico y antipirético, se usan principalmente como antiinflamatorios.
  - \* Sus efectos sobre la mucosa gástrica pueden ser intensos.
  - \* No son antitrombóticos.
  - \* Se usan por vía oral o intramuscular.

Recientemente se pusieron de moda fármacos que sólo inhiben la *cox2*, estos fármacos conservan sus efectos analgésicos y antiinflamatorios y no causan efectos indeseables como la gastritis. Actualmente estos productos están cuestionados para uso a largo plazo (más de 18 meses) pues se ha observado que pueden aumentar el riesgo de infarto en consumidores crónicos, varios de ellos (rofecoxib, celecoxib) han sido temporalmente retirados del mercado.

- **Medicamentos que actúan inhibiendo selectivamente la enzima *cox2*.**
  - Clonixinato de lisina (Dorixina®)
  - Nimesulide (Ainex®)
  - Nabumetone (Ainetone®)
  - Meloxicam (Mobic®, Niflamin®, Flexol®)
  - Celecoxib (Celebrex®, Artroxil®)
  - Rofecoxib (Vioxx®, Diex®, Rofexib®)
  - Valdecoxib (Bextra®)
  - Parecoxib (Dynastat®) IV/IM

## 2. El viaje a través del nervio

Otra forma de evitar el dolor es impidiendo que el mensaje doloroso viaje a través del nervio hasta el cerebro. El nervio después de ser irritado por las prostaglandinas y demás autacoides desencadena unos cambios que rápidamente llevan el mensaje al cerebro, es un mensaje eléctrico y por eso es supremamente rápido.

Aquí debemos tener en cuenta que lo que llamamos nervio, realmente es un «paquete nervioso» que tiene varias fibras de diferente calibre y características, es algo así como un cable de computador que puede llevar varios mensajes, y es muy importante porque las fibras más gruesas usualmente opacan las fibras más delgadas y esto es utilizado para “tapar” un estímulo con otro:

- Veamos, las fibras más delgadas llevan el mensaje de dolor pero hay una fibra más gruesa que lleva el mensaje de temperatura, si yo tengo dolor en un dedo y aplico calor, el dolor disminuye porque la fibra que lleva la sensación «calor» opaca a la delgada fibra «dolor». Y, ¡oh, paradoja! Si yo aplico frío, hielo, por ejemplo, el dolor también disminuye! La fibra que lleva la sensación «frío» igualmente opaca a la delgada fibra «dolor». Otra fibra más gruesa lleva la sensación de presión, por eso un masaje también puede disminuir el dolor.

Si de alguna manera modifico o impido el mensaje que viaja por el nervio se va a disminuir el dolor. Y esto lo puedo lograr de varias formas:

- Fármacos que aplicados sobre la lesión se absorban y disminuyan o modifiquen la irritación del nervio.
  - \* Un fármaco con utilidad tópica es la capsaicina (Parches y Crema León®) un derivado del ají, que modifica la irritación del nervio.
  - \* Estas sustancias camuflan el dolor pues no actúan sobre las sustancias que lo originan sino sobre la sensación que recibe el nervio.
- Cortando o inutilizando el nervio.
  - \* Esto se hace quirúrgicamente o por aplicación de sustancias que dañen el nervio (alcohol). Se hace en casos de dolores intratables e insoportables, por ejemplo, después de amputaciones. Es un procedimiento definitivo, irreversible.
- Fármacos que inyectados alrededor del nervio bloquean el potencial de acción.
  - \* Estos no se denominan analgésicos sino anestésicos porque bloquean toda conducción nerviosa y no solo el dolor. La más famosa es la lidocaína (Xilocaína®), muy utilizada para anestesia local en casos de suturas, procedimientos dentales, y en general en pequeña cirugía.

Otros anestésicos locales son:

- Procaína (Novocaína®)
- Tetracaína (Pantocaína®)
- Bupicaína (Marcaína®)
- Prilocaína (Citanest®)

- Medios físicos.

- \* La aplicación de medios físicos como el calor o el frío hace que se modifiquen las sensaciones recibidas por el nervio y hacen que se “olvide” del dolor. Las sensaciones de temperatura (frío/calor) así como el masaje son formas de disminuir el viaje del mensaje a través de la fibra nerviosa.
- \* Algunas sustancias se utilizan tópicamente para modificar la señal del dolor con cambios de temperatura y masaje. Son sustancias que evitan o engañan la señal nerviosa evitando que el dolor “viaje”. Se conocen como rubefacientes y entre ellos se puede mencionar:

- Mentol
- Salicilato de metilo

### 3. Recepción e interpretación del mensaje.

Fisiológicamente se denomina percepción del dolor. El mensaje llega al cerebro donde es interpretado y se procesa una respuesta inmediata: quitar la mano, gritar, decir un insulto o una ‘palabrota’, etc. Aquí, además de aspectos fisiológicos, influyen aspectos sociales y ambientales: ¿Dónde estoy? ¿Puedo gritar aquí?

Se sabe que el cuerpo humano tiene sus propios analgésicos que se encargan de modular la percepción, son las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas a nivel encefálico, pero también a nivel medular. La sustancia P se considera “trasmisora” de dolor especialmente en las sinapsis medulares (espino-talámicas) y las endorfinas y encefalinas también “modulan” la formación de la sustancia P.

Podemos estimular la formación de estos analgésicos endógenos de muchas maneras, la música, la risa, la relajación, los *hobbies*, la recreación, el hipnotismo, la acupuntura y muchas otras actividades pueden hacer elevar nuestras concentraciones de analgésicos endógenos y concedernos una sensación de bienestar.

**Farmacológicamente** también se puede actuar sobre el sistema nervioso central:

- La percepción cerebral puede anularse totalmente con los anestésicos generales utilizados para grandes cirugías o modificarse con psicofármacos (tranquilizantes, antidepresivos, alcohol, etc.).
- Los llamados analgésicos centrales son derivados del opio (opioides, opiáceos o analgésicos narcóticos) y rempazan a las endorfinas, a las encefalinas y a las dinorfinas (conocidos por esa razón como opioides endógenos) y estimulan los receptores que producirán la sensación de bienestar. La farmacodependencia ocurre fácilmente con estos fármacos porque el organismo deja de producir analgésicos endógenos, por lo cual la persona pasa a depender solamente del fármaco exógeno para su bienestar.

El síndrome de abstinencia causado por la suspensión de opioides en un adicto es considerado el más grave que puede sufrir un humano y se considera que un adicto en estas condiciones es capaz de cualquier cosa. Por ser tan grave esta adicción, su uso debe ser muy restringido a casos de dolor muy fuerte, especialmente dolores con elevado compromiso psicosomático (cáncer, infarto, trauma grave). Los opioides son en su mayoría drogas de venta bajo estricta fórmula médica o medicamentos de control especial.



Se reconocen varios **receptores opioides**:

Receptor opioide	Efectos
$\mu$ (mu)	Analgesia Depresión respiratoria Constipación Dependencia Miosis
$\kappa$ (kappa)	Analgesia Diuresis Sedación Miosis
$\sigma$ (sigma)	Disforia
$\delta$ (delta)	Analgesia Modulación del afecto

Los **analgésicos centrales opioides** son:

Opioides potentes	Opioides débiles
Morfina Meperidina (Demerol) Hidromorfona (Dilaudid) Fentanilo Diacetilmorfina (Heroína)	Dextropropoxifeno (Gafanal®) Tramadol (Tramal®, Omnidol®, Wintradol®) Oxicodona (Percodan®, Oxycontin®) Codeína (Winadine®) Metadona Pentazocina (Talwin®)

Muchos fármacos opioides tienen **otros efectos**:

Efecto	Principales ejemplos
Antitusivo	Codeína Dextrometorfán
Vasodilatador	Papaverina Morfina
Antidiarreicos	Loperamida (Imodium®) Difenoxilato (Lomotil®)
Emético	Apomorfina
Anéstesico general	Fentanilo

El uso de analgésicos opioides puede causar depresión respiratoria severa, especialmente por sobredosis en adictos. Existen otros opioides que son antagonistas farmacológicos, es decir, competitivos, de los opioides y que son excelentes antídotos para casos de sobredosis o intoxicación y son la naloxona (Narcan®), la nalorfina y la naltrexona. Es importante tener en cuenta que el uso de estos antagonistas en adictos puede generar un grave síndrome de abstinencia opioide de inmediato.

**Manejo según el tipo de dolor.**

- El dolor de cabeza, el dolor dental, el dolor de oído y los dolores que comprometen estructuras del sistema osteomuscular (desgarres, distensiones, fracturas, artritis, etc.) en general se deben manejar con aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno o algún otro AINE.
- El cólico menstrual o dismenorrea debe controlarse con un AINE, el más usado en este momento es el ibuprofeno, pero puede ser piroxicam, naproxeno u otro.
- Un dolor que no ceda a un AINE puede tratarse con un analgésico central de tipo opioide débil como tramadol o codeína, siempre y cuando se conozca la causa del dolor (trauma, por ejemplo).
- Los dolores muy severos como los ocasionados por el cáncer, por un infarto, por quemaduras graves o por trauma severo, deben controlarse con opioides potentes o débiles según el caso. Es posible que muchos de estos pacientes requieran adicionalmente un tranquilizante o un antidepresivo, según cada caso.
- Existen algunos dolores de características muy particulares, que aunque pueden ser tratados y disminuidos con un AINE o con analgésicos centrales, lo ideal es suministrar otros medicamentos que causan un alivio más específico:
  - Antiespasmódicos. Tienen como función controlar dolores conocidos como espasmos o cólicos de la musculatura lisa, como por ejemplo, cólico abdominal, cólico renal, cólico biliar, etc.
    - Butilbromuro de hioscina (Buscapina®)
    - Atropina o Hiosciamina (Milpro®)
    - Homoatropina (Bonepas®)
    - Propantelina (Pro-banthine®)
    - Rociverina (Rilaten®)
    - Propinox (Sertal®)
    - Papaverina (Aspamil®, Papaverol®)
    - Pinaverio (Dicetel®)
    - Otilenio (Spamomen®)
  - Relajantes musculares. El dolor de una contracción muscular exagerada puede aliviarse con un AINE, pero aliviará más rápido si simultáneamente se suministra un relajante muscular.
    - Metocarbamol (Robaxin®)
    - Tizanidina (Myos-nor®, Mio-relax®)
 Existen algunas mezclas:
    - Robiprofen® (metocarbamol + ibuprofeno)
    - Wintroplex® (metocarbamol + acetaminofeno)

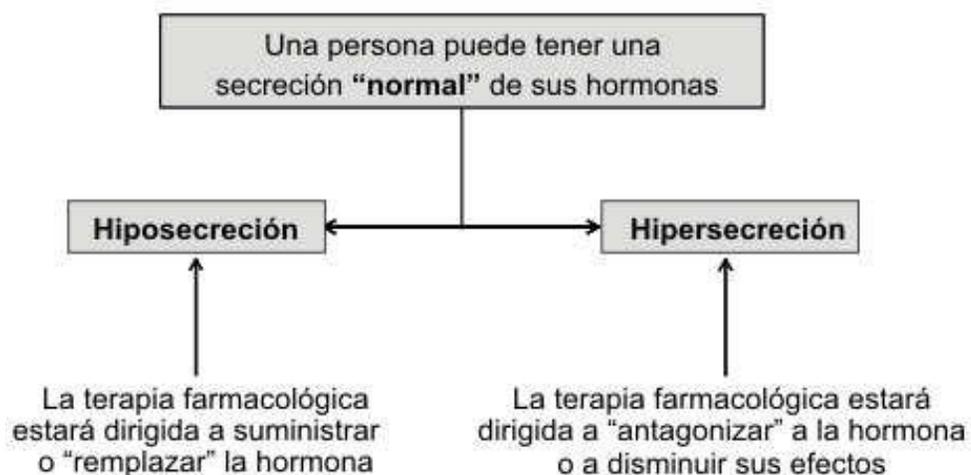
- Antijaquecosos o antimigrañosos. La jaqueca es un dolor de cabeza muy severo que puede necesitar diferentes tipos de medicamentos según la fase en que se encuentre.
  - \* Cuando la jaqueca no ha empezado, pero hay síntomas premonitorios, se utilizan los fármacos conocidos como profilácticos de la migraña:
    - Flunarizina (Sibelium®), Dinal®)
  - \* Cuando el dolor es intenso y pulsátil, se utilizan los que se conocen como abortadores del ataque migrañoso:
    - Ergotamina (Cafergot®)
    - Sumatriptán (Imigran®, Migragesin®)
    - Naratriptán (Naramig®)
    - Zolmitriptán (Zomig®)
  - \* En las fases finales de la jaqueca, el dolor es intenso pero continuo, no pulsátil. En esta etapa se recomiendan analgésicos comunes potentes solos o mezclados:
    - Dipirona + cafeína + isomethepteno (Neosaldina®)
    - Tramadol + acetaminofeno (Zaldiar®)
    - Tramadol (Tramal®)
    - Codeína + acetaminofeno (Winadine®)
    - Hidrocodona + acetaminofeno (Sinalgen® )
- En el dolor neuropático es frecuente que se use anticonvulsivos:
  - Carbamacepina (Tegretol®)
  - Gabapentin (Neurontin®)
- Analgésicos urinarios. Son sustancias que disminuyen las molestias de la cistitis. Su función es limpiar las paredes de las vías renales, controlando el dolor y el ardor (disuria), no tienen acción bactericida.
  - Fenazopiridina (Pyridium®, Uroxacin®)
  - Flavoxato (Bladuril®)



# 12

## Y qué decir de efectos sobre hormonas

Como ya se dijo, una persona puede tener una hiposecreción o una hipersecreción de una de sus hormonas, y en este caso los fármacos serían necesarios para regresar a la normalidad. Por tener las hormonas una importante acción sistémica sus efectos, deseables e indeseables, pueden ser muy diversos.



Las más importantes glándulas del organismo, las hormonas que producen o secretan, y los fármacos que pueden afectarlas son:

### Hipófisis

Como glándula que se encuentra dentro de los órganos de control, sus hormonas ejercen una extraordinaria e importante función controladora sobre otros órganos del cuerpo. Muchas de las hormonas que secreta no son producidas en la hipófisis.

#### H. Adrenocorticotrópica (ACTH)

- Estimula la producción de otras hormonas corticoesteroides por las glándulas suprarrenales.

#### H. Estimulante tiroides (TSH)

- Estimula a la glándula tiroides a producir otras hormonas.

### H. Foliculoestimulante (FSH)

- Es la hormona que en la mujer da la orden a los ovarios para que comiencen a desarrollar un nuevo óvulo. Si esta hormona aumenta, lo cual es extraño, se van a producir varios óvulos, por el contrario, si disminuye o si la bloqueamos, no va a haber ovulación. Los anticonceptivos hormonales hacen eso, bloquean la producción de FSH y el ovario no produce óvulos, por esa razón se denominan anovulatorios.

La gonadotropina coriónica (Primogonyl®) se usa como factor liberador de gonadotropinas (GnRH) en casos de amenorrea primaria, esterilidad, hipogonadismo secundario (hombres y mujeres) y en pubertad tardía.

El danazol (Ladogal®), un inhibidor del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), producirá efectos antiestrogénicos y antiprogesterónicos. Se usa en casos de endometriosis y en ocasiones en el manejo de menorragias.

### H. Luteinizante (LH)

- Es una hormona hermana de la FSH, en la mujer contribuye a la maduración del óvulo, pero sobre todo a la fecundación y su cuidado inicial una vez es fecundado. Una mujer que produzca poco LH tendrá dificultades para lograr la fecundación y el embarazo. Su bloqueo por lo tanto tendrá también efecto anovulatorio.

### H. Estimulante Intersticial (ICSH)

- En el hombre, es la hormona equivalente a la FSH y la LH. Se encarga de estimular la formación de espermatozoides.

### H. Prolactina (PRL)

- Es la hormona responsable de estimular la producción de leche en la mujer. En ocasiones se eleva en mujeres que no están amamantando y puede causar pequeñas secreciones de la mama llamadas galactorrea. Los inhibidores de la galactorrea son dopaminérgicos:
  - Bromocriptina (Parlodel®)
  - Lisurida (Dopergin®)
  - Cabergolina (Dostinex®)
  - Quinagolida (Norprolac®)
- Las fenoticianas y otros fármacos neurolépticos pueden causar galactorrea por acción dopaminolítica.

## H. Crecimiento o Somatropina (GH)

- Como su nombre lo indica, esta hormona es determinante de nuestro desarrollo corporal, su disminución causará enanismo y su aumento un fenómeno de gigantismo conocido como acromegalia. Su manejo farmacológico es muy delicado.

Se obtiene somatropina humana (Genotropin®, Norditropin®) y también Somatostatina (GIH) u hormona inhibidora de GH (Octreotida, Sandostatina®) para uso en caso de acromegalia y algunos otros tumores endocrinos.

## Oxitocina

- Es la hormona conocida como estimulante del parto. Su producción aumenta al final de un embarazo y estimula las contracciones del útero para que ocurra el parto. No es posible el parto si no se produce oxitocina. Los obstetras la utilizan (Pitocin®, Syntocinon®) cuando las contracciones del parto son débiles y se debe acelerar el trabajo de parto. Es una droga de estricto control porque se asocia al aborto.

## Hormona antidiurética (ADH)

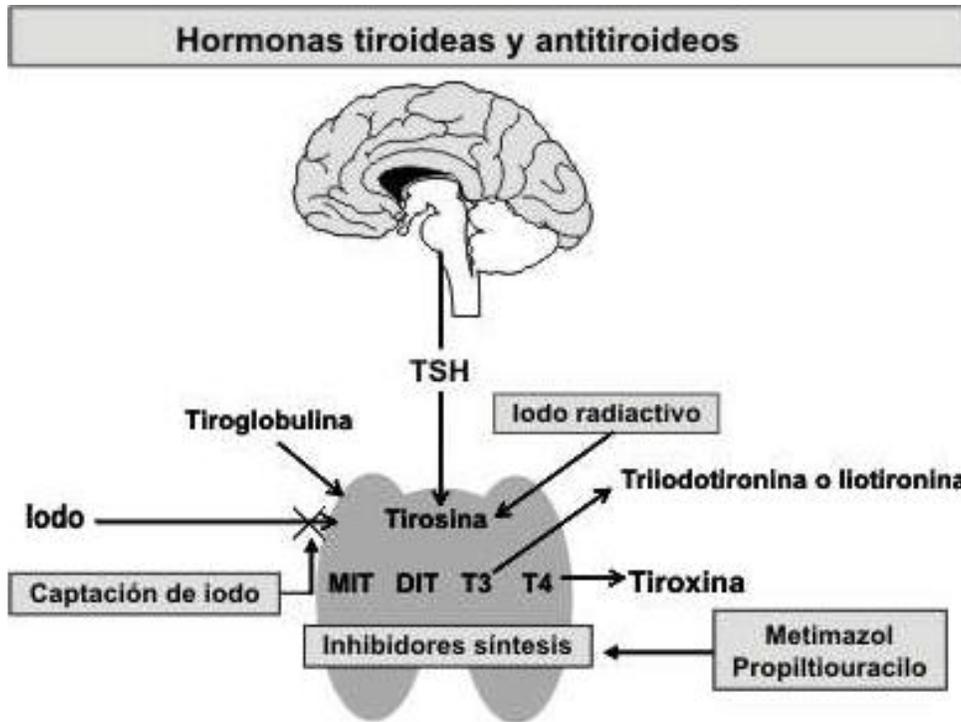
- Es una hormona que ayuda al control del agua del cuerpo. Su función es impedir que el riñón bote agua que el organismo puede requerir. Hay personas que tienen baja producción de esta hormona y entonces perderán más agua de la debida, enfermedad que se conoce como diabetes insípida y a estas personas se les suministra ADH exógena (Petressin®, Vasopresina®).

## Tiroides

Produce las hormonas tiroideas, liotironina y tiroxina, muy importantes para la producción de energía. Las personas con baja producción de la hormona, hipotiroideas, serán un poco lentas, obesas y pueden llegar a tener retardo mental. Las personas con alta producción de hormona tiroidea, hipertiroides, serán hiperactivas, flacas y usualmente sufren de insomnio y de temblores.

- Tratamiento farmacológico del hipotiroideo. Este paciente debe recibir hormona tiroidea diariamente.

<b>T3</b>	Liotironin	Cynomel®
<b>T4</b>	Tiroxina	Eltroxin®
	Levotiroxina	Synthroid® Euthyrox® Tiroxin®
<b>T3+T4</b>	Liotrix	Eutroid® Prolid®



- En el caso del hipertiroidismo se utilizan drogas que disminuyan la producción de las hormonas tiroideas:
  - Inhibidores iónicos de la captación de yodo
    - \* Tiocianatos
    - \* Perclorato
  - Inhibidores yodados
    - \* Yoduro (Solución de lugol)
  - Inhibidores de la síntesis
    - \* Tiouracilos (Tirostat®)
    - \* Metimazol (Tapazol®)
  - Yodo radiactivo ( $I^{131}$ )
- Los síntomas del hipertiroidismo también pueden controlarse con  $\beta$ -bloqueados.

### Paratiroides

Las paratiroides son unas pequeñas glándulas situadas a los lados de la glándula tiroides. Producen la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina, hormonas encargadas del control de la formación del hueso y del metabolismo óseo del calcio. Sus alteraciones son muy raras y en esos casos se requiere una terapéutica especializada.

### Suprarrenales

Las glándulas suprarrenales son muy importantes en el organismo. Se encuentran en la parte superior de cada riñón y producen tres tipos de hormonas:

## En la médula suprarrenal:

### Adrenalina o epinefrina

Hormona que activa muchos otros sistemas, tiene efectos simpático-miméticos alfa y beta: eleva la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aumenta el consumo de glucosa, estimula la respiración y crea un estado de alerta. Se produce exageradamente durante el estrés y es responsable de muchos de los problemas atribuidos a este problema. La adrenalina se utiliza mucho en los servicios de urgencia para reactivar personas, especialmente personas en paro cardíaco. Es una droga de uso hospitalario. La adrenalina también es útil para controlar las reacciones alérgicas agudas

## En la corteza suprarrenal

Se producen las que se conocen como hormonas esteroides. La glándula suprarrenal produce fundamentalmente aldosterona y cortisol, las gónadas producen hormonas sexuales, pero las cadenas bioquímicas de la producción son muy similares.

### Cortisol

La glándula suprarrenal produce la hormona esteroide más importante, el cortisol o cortisona. Es una hormona con muchas actividades en el control del metabolismo general del cuerpo, ayuda a controlar la glucosa, estimula la masa muscular, disminuye las reacciones alérgicas y la inflamación. Participa también en el desarrollo de hormonas sexuales y por eso indirectamente puede influir sobre la menstruación.

Los **medicamentos esteroides** son muy utilizados como antiinflamatorios y son muy efectivos, el problema es que al interferir con el cortisol del cuerpo pueden presentarse muchos efectos indeseables, por esa razón sólo se deben usar cuando ya han fallado los AINE.

### Los efectos de los glucocorticoides pueden resumirse así:

---

- **Potente efecto antiinflamatorio**
    - Inhiben producción de prostaglandinas y de leucotrienos.
  - **Efecto inmunosupresor**
    - Inhibición de quimiotaxis.
    - Inhibición de leucotrienos.
  - **Efecto metabólico**
    - Promueven formación de glucosa.
    - Se almacena glucógeno.
    - Redistribución grasa que lleva a los signos de cuello de búfalo y cara de luna llena característicos del denominado síndrome de cushing.
-

De estos mecanismos se desprenden un sinnúmero de usos:

<b>Antinflamatorio en general</b>	Artritis	
	Asma	
	Laringitis	
	Edemas traumáticos	Edema cerebral Trauma medular
<b>Antialérgico</b>	Rinitis	
	Asma	
	Dermatitis	
	Edema angioneurótico	
	Anafilaxia	
<b>Inmunosupresor</b>	Evitar rechazo de órganos	
	Enfermedades autoinmunes	Lupus Artritis <i>Miastenia gravis</i>

Existen muchos corticosteroides de uso farmacológico y en diferentes formas y presentaciones farmacéuticas, de ellos podemos mencionar, entre otros:

- **Muy potentes de uso parenteral:**
  - Hidrocortisona (Solucortef®)
  - Metilprednisolona (Solumedrol®)
- **De menor potencia y uso oral:**
  - Prednisona (Meticorten®, Uniplen®)
  - Prednisolona (Scherisolona®)
  - Deflazacort (Lantadin®)
- **De mayor potencia y uso oral y parenteral:**
  - Dexametasona (Decadrón®, Oradexon®, Deltafluorene®)
  - Betametasona (Celestone®, Diprospan®, Inflacor®)
  - Triamcinolona (Kenacort®)
- **Para uso inhalatorio:**
  - Beclometasona (Beclovent®, Bronconox®)
  - Budesonida (Clebudan®, Pulmicort®, Timalar®)
  - Fluticasona (Flixotide®, Flovent®, Novex®)
  - Ciclesonide (Alvesco®)
- **Para uso nasal (tópico):**
  - Mometasona (Nasonex®, Uniclair®)
  - Fluticasona (Flixonase®)
  - Budesonida (Rhinocort®)
  - Triamcinolona (Nasacort®)
  - Beclometasona (Rynconox®)

- **Para uso oftalmológico:**

- Prednisolona (Pred-F®, Prednefrin® 0.12%, Prefox-T® Sophysren ofteno®, Ultracortenol®)
- Dexametasona (Isoptomaxidex®, Ophtasona®, Miradex® Decadron®)
- Fluorometalona (Efemolina®, Flumex®, Aflarex®)
- Betametasona (Celestone®)

**En cuanto a efectos indeseables tenemos:**

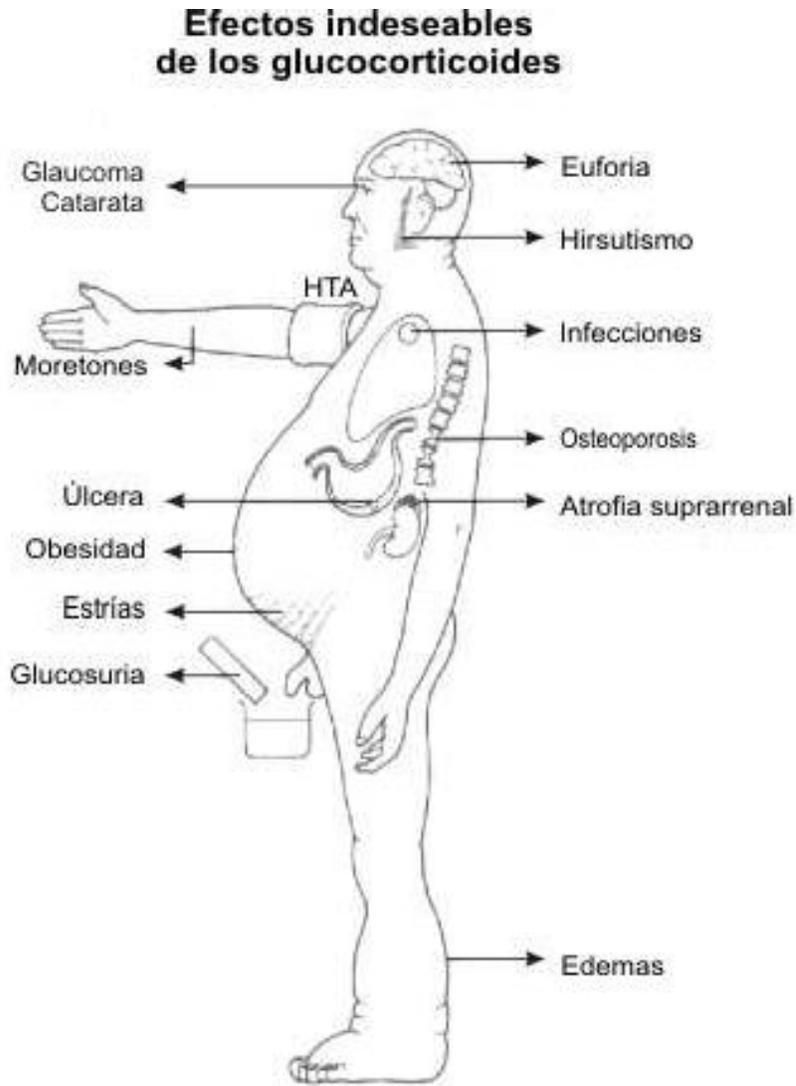
<b>Musculoesqueléticos</b>	Miopatías Osteoporosis Necrosis ósea Retardo cicatrización Atrofia de tejidos
<b>Sistema Nervioso Central</b>	Psicosis
<b>Cardiovasculares</b>	Hipertensión
<b>Oftalmológicos</b>	Glaucoma Cataratas
<b>Renales</b>	Retención de sodio y agua Alcalosis
<b>Gastrointestinales</b>	Úlcera péptica Perforación intestinal Pancreatitis
<b>Supresión de la respuesta inmune</b>	Sobreinfecciones bacterianas Sobreinfecciones micóticas Sobreinfecciones virales
<b>Endocrinas</b>	Obesidad Diabetes mellitus Amenorrea Alteraciones crecimiento Supresión eje hipotálamo-hipófisis

Para disminuir el riesgo de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis se recomienda dar los corticoesteroides en horas tempranas de la mañana.

Goodman & Gilman dan seis recomendaciones para el uso adecuado de corticosteroides:

1. Para cualquier enfermedad y cualquier paciente, la dosis debe fijarse de manera empírica y reevaluarse posteriormente.
2. Una sola dosis de glucocorticoides, aunque sea elevada, no tiene efectos nocivos.
3. Algunos días de tratamiento a dosis promedio y en ausencia de contraindicaciones, no producen resultados desfavorables.
4. Cuando el tratamiento se alarga por meses, aumenta la frecuencia de efectos indeseables.
5. No son un tratamiento causal sino sintomático, excepto en la insuficiencia suprarrenal.

6. No se deben suspender bruscamente después de un tratamiento prolongado.
- Cuando los glucocorticoesteroides se administran por períodos largos se suprime la producción de ACTH.
  - Síndrome de retiro: fiebre, mialgias, artralgias.
  - La suspensión debe hacerse de manera paulatina con disminución diaria de la dosis.



### **Aldosterona**

Es una hormona encargada del control de la excreción de sal del organismo. Si la aldosterona aumenta, el organismo retiene sal y se edematiza; por el contrario, si la aldosterona disminuye, el organismo bota más sal y pierde agua. Mediante esta hormona, se regula la hidratación del cuerpo y se produce o no la sed. Si un medicamento bloquea a la

aldosterona, el organismo botará más sal y por lo tanto botará más agua, es decir, tendrá un efecto diurético. Este es el mecanismo de los diuréticos espirolactona (Aldactone®) y eplerenona (Inspra®).

## Hormonas sexuales

<b>Femeninas</b>	Estrógenos	Estradiol Estriol Estrona
	Progestágenos	Progesterona Pregnandioliol
<b>Masculinas</b>	Andrógenos	Testosterona

## Hormonas ováricas

Bajo el estímulo de las hormonas hipofisarias (FSH y LH), los ovarios maduran un óvulo cada mes, mientras hacen esto, además producen las hormonas que regulan los caracteres sexuales femeninos, el ciclo menstrual, la ovulación y la gestación. Su trabajo es cíclico a través del mes. Al comenzar la menstruación, las hormonas están muy bajas pero en la medida en que transcurren los días y el ovario desarrolla un óvulo ellas van aumentando y preparando todo el organismo de la mujer para la fecundación y la gestación. Si no hay fecundación y el óvulo muere, se dejan de producir las hormonas y su nivel vuelve bajar, presentándose una nueva menstruación, este ciclo dura aproximadamente 28 días. Las hormonas se conocen como estrógenos (estrona, estriol y estradiol) y progestágenos. Tienen mucho uso farmacológico en el control del ciclo menstrual, la ovulación y la gestación. Veamos.

### ● Hormonas individuales

Existen en el mercado presentaciones individuales de hormonas estrogénicas y de progestágenos para remplazos específicos:

<b>Estrógenos</b>	Estrógenos conjugados	Premarin®, Menova®, Ayerogen®
	Estradiol	Progynon®, Progynova®
	Estriol	Ovestin®, Sinapause®
	Estrona	Harmogen®
	Dietilestilbestrol –DES	Honvan®
<b>Progestágenos</b>	Levonorgestrel	Mirena®
	Noristerona	Primolut-Nor®
	Gestonorona	Primostat®
	Hidroxiprogesterona	Proluton-Depot®
	Medroxiprogesterona	Provera®
	Progesterona	Geslutin®, Progendo®

### • Anticonceptivos

El uso de hormonas sexuales femeninas tiene efecto anticonceptivo por tres mecanismos:

- Causan espesamiento del moco cervical, impidiendo el ingreso de los espermatozoides.
- Aumentan motilidad de las tubas uterinas, creando un camino de mayor resistencia al ascenso de los espermatozoides.
- Si las hormonas permanecen elevadas durante todo el ciclo, la hipófisis no producirá FHS y no habrá formación de óvulo. Al suspenderlas habrá menstruación normal. Es decir, el ciclo será anovulatorio.

Los anticonceptivos hormonales pueden ser progestágenos solos, o combinaciones de progestágenos y estrógenos. Los más usados son combinaciones de un progestágeno con un estrógeno, usualmente etinilestradiol (EE) y que pueden ser monofásicos, en los cuales todas las tabletas tienen la misma cantidad de hormonas, o trifásicos en los cuales las hormonas vienen en diferente concentración, simulando el funcionamiento del ciclo normal.

Pueden darse en tabletas, ampollas, parches, endoceptivos, etc.

<b>Progestágenos solos para uso oral</b>	
Levonorgestrel	Microlut® 35 tabletas
Desogestrel	Cerazette® 28 tabletas
<b>Anovulatorios orales monofásicos con menos de 50 mcg de EE</b>	
Norgestimato + EE	Cilest®
Levonorgestrel + EE	Microfemin®, Microgynon®, Neogynon®, Norvetal®, Lindella®, Loette®
Gestodeno + EE	Femiane®, Gynovin®, Harmonet®, Minesse®, Minulet®, Meliane®, Masbell®, Gynovin CD®
Noretindrona + EE	Orthonovum®
Clormadinona + EE	Belara®
Drospirenona + EE	Yasmin®
Desogestrel + EE	Marvelon®, Mercilon®, Miravelle®
<b>Anovulatorios orales monofásicos con 50 mcg de EE</b>	
Levonorgestrel + EE	Noral®, Neogynon®
Linestrenol + EE	Lindiol®
<b>Anovulatorios orales trifásicos</b>	
Levonorgestrel + EE	Trifeminal®
Norgestimato + EE	Tricilest®
Noretindrona + EE	Trinovum®

<b>Anovulatorios inyectables</b>	
Medroxiprogesterona	Depoprovera®, Megestron®
Noretisterona + Estradiol	Mesigyna®
Dihidroxi progesterona + Estradiol	Perlutal®, Synovular®
Medroxiprogesterona + Estradiol	Cyclofem®
<b>Anovulatorios en parches: un parche cada 7 días durante tres semanas.</b>	
Norelgestromina + EE	Evra®
<b>Anovulatorios en implante subcutáneo (progestágenos): efectividad 5 años.</b>	
Levonorgestrel	Norplant®, Jadelle®
<b>Anovulatorios intrauterinos o endoceptivos (progestágenos): efectividad 5 años.</b>	
Levonorgestrel	Mirena®
<b>Hormonas para uso como anticoncepción de emergencia (PAE).</b>	
<p><b>Se recomienda la PAE cuando:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Víctimas de una violación sexual.</li> <li>- Relación sexual sin protección contraceptiva.</li> <li>- Olvido de tomar 2 ó más de las tabletas anticonceptivas.</li> <li>- El DIU no se encuentra en su lugar.</li> <li>- El condón se rompe durante la relación sexual.</li> </ul> <p>Se puede usar cualquier anovulatorio oral si se toman 4-8 tabletas en las 72 horas siguientes al coito. Es más recomendable el uso del progestágeno levonorgestrel en tabletas de 750 mg (Postinor®, Postday®, Tace®)</p>	

● **Control del ciclo menstrual.**

Las hormonas estrógenos y progesteronas se pueden usar para mantener el ciclo regular, para adelantar la menstruación o para aplazarla:

- **Regularizar el ciclo:** puede usarse cualquier anticonceptivo de 21 ó 28 tabletas. O puede usarse:  
Norgestrel + Estradiol (Progyluton®)
- **Aplazamiento de la menstruación:** si el tratamiento se inicia mínimo 10 días antes de la fecha prevista para la menstruación, puede usarse cualquier anticonceptivo oral o inyectable. Si faltan menos de 10 días, debe usarse tratamiento específico de aplazamiento. Es importante aclarar que el tiempo mínimo para intentar aplazar una menstruación es faltando tres días.
  - \* Hidroxiprogestrona + Estradiol (Primosiston® ampollas).  
Una intramuscular tres días antes de la fecha esperada, la menstruación ocurre 8-10 días después de la inyección.
  - \* Noretisterona + Etilnilestradiol (Primosiston® tabletas).  
Una tableta tres veces al día, iniciando tres días antes de la fecha probable de iniciación de la regla.

- **Adelantar la menstruación.** Son drogas que al usarse hacen que la menstruación se precipite en aproximadamente tres días. Es muy importante tener en cuenta que la menstruación no se desencadenará si la mujer está embarazada, estas drogas no son abortivas.

\* Estradiol + Progesterona (Synergón®, Ginocur®)

Una ampolla intramuscular, dosis única.

- **Profilaxis del aborto habitual.** Cuando se sospecha que el aborto ocurre por déficit hormonal se ha usado:

\* Hidroxiprogesterona + Estradiol (Gravidinona®)

● **Terapia de remplazo hormonal (TRH).**

Se denomina así al suministro de hormonas estrogénicas a las mujeres menopáusicas. Con el uso de la terapia hormonal de remplazo se busca disminuir los síntomas y prevenir la osteoporosis.

Existen muchas hormonas para esta indicación:

<b>Estrógenos + Progestágenos para uso oral</b>	
Noretisterona + Estradiol	Cliane®, Kliogest®, Trisequens®
Ciproterona + Estradiol	Climene®
Ciproterona + EE	Diane®, Facetix®
Medroxiprogesterona+estrógenos conjugados	Climatrol®, Premelle®
Tibolona	Livial®
17β-estradiol + trimegestona	Totelle®
<b>Para uso tópico</b>	
Estradiol 0.1%	Divigel®
17-β-estradiol	Climaderm®
Estriol crema	Ovestin®
Estriol óvulos	Ortho gynest®
Estradiol hemihidrato	Estreva® gel
<b>Presentaciones en parche</b>	
Noretisterona + Estradiol parche	Estracomb®
Estradiol parche	Estraderm®, Evorel®, Fem 7® Ginedisc®, Lindisc®, Menodin® Menorest®

Recientemente se han incorporado a esta terapia los denominados fitoestrógenos, sustancias con estructura similar a los derivados del estradiol, mejoran los síntomas climatéricos. Se comercializan la ipriflavona (Osteoflavona®) y la isoflavona de soya (Fisiogen®).

El uso de hormonas sexuales femeninas también tiene efectos indeseables que pueden clasificarse, según su frecuencia, así:

- **Comunes:** náuseas, cloasma, cefalea, disminución de la libido.
- **Raras:** tromboembolismo.
- **Inciertas:** bloqueo permanente de gonadotropinas con imposibilidad de volver a ovular.

Los antiestrógenos se utilizan para contrarrestar este último efecto indeseable, pero además se usan en el control del crecimiento del cáncer de mama:

Clomifeno (Nolvadex®)  
Tamoxifen (Taxus®)

### **Hormonas producidas por los testículos**

La función de los testículos es producir espermatozoides, esto lo hace estimulados por la hormona ICSH. Al mismo tiempo producen las hormonas sexuales masculinas o andrógenos, de las cuales, la más conocida es la testosterona.

Hay una diferencia fundamental, las hormonas sexuales masculinas y la producción de espermatozoides en el hombre no es cíclica, es permanente. El hombre en todo momento está produciendo hormonas. Los andrógenos son responsables de las características sexuales del hombre y por eso su uso aumenta la masa muscular, pueden hacer crecer el bigote y el vello en general (aunque también causan calvicie), en la mujeres pueden hacer engrosar la voz.

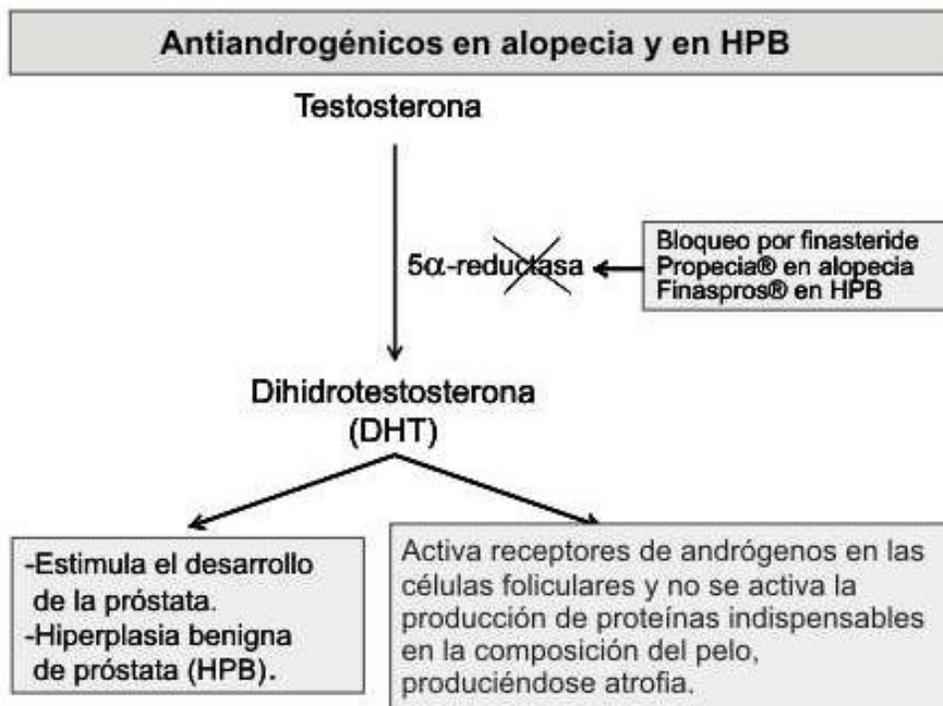
- **Los andrógenos** no tienen en general un uso médico pero muchos deportistas los usan para incrementar su capacidad muscular, en este caso son conocidos como anabólicos:
  - Mesterolona (Proviron®)
  - Testosterona (Testoviron®)
  - Metenolona (Primobolan®)
  - Nandrolona (Decadurabolin®)

Los efectos indeseables de este uso innecesario de anabólicos son: acné, priapismo, hirsutismo, engrosamiento de la voz, disfunción eréctil, cierre temprano de epífisis, ictericia, hiperplasia prostática

- **Los antiandrógenos** se utilizan en la mujeres para disminuir el acné (ciproterona). No pueden usarse para esto en hombres. En hombres con calvicie o alopecia se están utilizando para

incrementar el crecimiento del pelo (finasteride) y como parte del control del crecimiento de la próstata:

- Bicalutamida (Lutamidal®)
- Flutamida (Eulexin®)
- Finasteride (Finaspros®)
- Ciproterona (Diane®, Facetix®)



## Hormonas pancreáticas

Además de producir las enzimas pancreáticas necesarias para la digestión, el páncreas produce dos hormonas que controlan el metabolismo de la glucosa en el organismo, **insulina** y **glucagón**.

## Insulina

### Insulinas de uso farmacológico

La insulina es el tratamiento ideal del paciente diabético, lo usual es darla una o varias veces al día por vía inyectable. Se ha iniciado el uso de insulina inhalada (Exubera®), pero parece traer muchos problemas pulmonares.

Las insulinas inyectables que se utilizan hoy en día son producto de biotecnología y se clasifican según su comienzo y duración de la acción, así:

Insulinas de uso farmacológico	Inicio efecto	Efecto máximo	Duración efecto
-Regular (cristalina) Humulin C®, Novoline®, Insuman R®	30-60 m	2-4 h	5-8 h
-NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Humulin N®, Novolin N®, Insuman N®	2-4 h	4-10 h	12-18 h
-Lenta	1-3 h	5-7 h	13-18 h
-Lispro o ultracorta (Humalog®)	5-15 m	30-90 m	4-6 h
-Aspart (Novorapid®)	5-15 m	1-2 h	2-5 h
-Ultralenta	2-4 h	8-14 h	18-30 h
-Glargina o prolongada (Lantus®)	2-4 h	No	> 24 h
-Detemir	1-2 h	No	> 24 h
-Glulisina (Apidra®)	5-10 m	1-2 h	3-4 h

Fuente: Rev Pan SP 2010; 28:466

### Comentarios del uso de insulinas

- El DM1 siempre requiere insulina.
- El coma diabético siempre se maneja con insulina.
- La dosificación se hace en unidades y las dosis van entre 0,2-0,75 U/kg/día.
- Todos los tratamientos son individuales teniendo en cuenta dieta, ejercicio, estilo de vida y edad.
- La insulina se aplica subcutánea.
- Muchos pacientes requieren mezclas de insulina (NPH+Regular u otra) para poder ser controlados.
- Requerimientos mayores a 200 UI/día indican resistencia a la insulina.

### Hipoglicemiantes orales

Son medicamentos que hacen que el páncreas produzca más insulina, pero si el páncreas no la produce no tienen efecto. Por esta razón no funcionan en el diabético tipo 1.

### Los hipoglicemiantes más utilizados son:

- **Sulfonilúreas.**  
Se consideran secretagogos de insulina.
  - Aumentan la secreción de insulina por el páncreas.
  - Aumentan afinidad de los receptores a la insulina.
  - Sensibilizan las células  $\beta$ -pancreáticas a la glucosa.
  - Solo son útiles en DM2.

Sulfonilúreas		
Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Clorpropamida Diabinese® 125-500 mg c/24 h.	Glicazida Diamicrón® 40-340 mg c/24 h.	Glimepirida Amaryl® 1-8 mg c/24h.
Glibenclamida Euglucón® 2,5-15 mg c/24 h.		
Tolbutamida Rastinon® 0,5-1 g c/24 h		

- **Meglitinidas.**

Son secretagogos de insulina químicamente diferentes de las sulfonilúreas.

- Repaglinida (Novonorm®) 1 – 16 mg a.c.
- Nateglinida (Starlix®) 120 mg a.c

- **Biguanidas**

- Hacen más eficiente a la insulina.
- Disminuyen producción hepática de glucosa.
- Aumentan captación de glucosa por el músculo.
- Útiles solo en DM2.
- Tienen mayor riesgo de acidosis.

Metformina (Glucophage®, Dimefor®) 500-2550 mg c/12h.  
Fenformina (Dipar®)

- **Tiazolidinedionas**

- Facilitan el consumo de glucosa por el músculo y el tejido adiposo.
- La troglitazona (Glizone®) fue retirada del mercado por sus efectos indeseables.

Rosiglitazona (Avandia®) 2-8 mg c/24 h.  
Pioglitazona (Actos®) 15-45 mg c/24 h.

- **Inhibidores de alfa-glucosidasas**

- Disminuyen la absorción de glucosa intestinal.
- El diabético requerirá menos insulina.

Acarbosa (Glucobay®) 50-300 mg a.c.  
Miglitol 25 mg a.c.

- **Incretinomiméticos**

- Las incretinas son sustancias insulínótropas. Son liberadas en el intestino y en el período postprandial, envían al páncreas una señal para que produzca insulina y al hígado una señal para que deje de generar glucosa. Las incretinas ayudan al organismo a incrementar la capacidad para controlar los aumentos en la sangre, cuando éste se encuentre en niveles postprandiales anormalmente elevados. Además inhiben la producción de glucagón.
- Los miméticos de incretina son proteínas y funcionan al realizar acciones que bajan la glucemia y que son realizadas normalmente por las incretinas.
- Su efecto es controlar los niveles de glucosa en la sangre, especialmente en el período postprandial.
- Sólo son útiles en DM2.

Exenatida (Byetta®) 5 mcg s.c. /12 horas

Liraglutide

- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DDP-4)**

- Regulan la glucosa sanguínea mediante la inhibición de la DPP-4, lo cual prolonga la actividad de las incretinas.
- Sólo son útiles en DM2

Sitagliptina (Januvia®) 100 mg /1 dosis día

Vildagliptina (Galvus®)

Linagliptina

Saxagliptin

## **Glucagón**

Es la otra hormona que produce el páncreas y hace lo contrario de la insulina, es decir, causará aumento de la glucosa

Un organismo sano debe mantener equilibradas sus concentraciones de insulina y de glucagón. En casos de hipoglicemia severa, el médico puede suministrar glucagón que se obtiene en ampollas (Glucagen®), 0.5-1 mg s.c. o i.m. producen una respuesta en menos de 10 minutos.

**Aunque parezca extraño, todavía no se conocen todas las hormonas que existen en el organismo. Todos los días los investigadores nos traen sorpresas, por eso usted siempre debe estudiar y continuar actualizándose.**



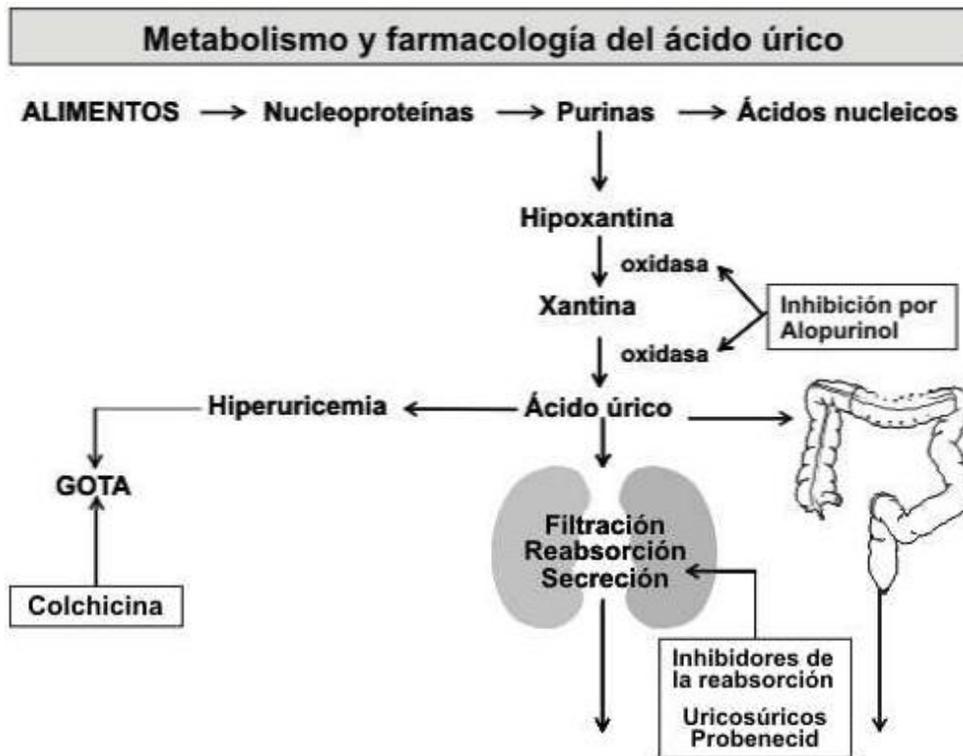
## FÁRMACOS QUE MODIFICAN OTRAS SUSTANCIAS ENDÓGENAS

## 13

## Farmacología del metabolismo

Muchas hormonas intervienen sobre el metabolismo y ya fueron revisadas. En este capítulo nos vamos a referir a sustancias que no son hormonas: ácido úrico, triglicéridos, colesterol, electrolitos, minerales y vitaminas.

## Farmacología del ácido úrico

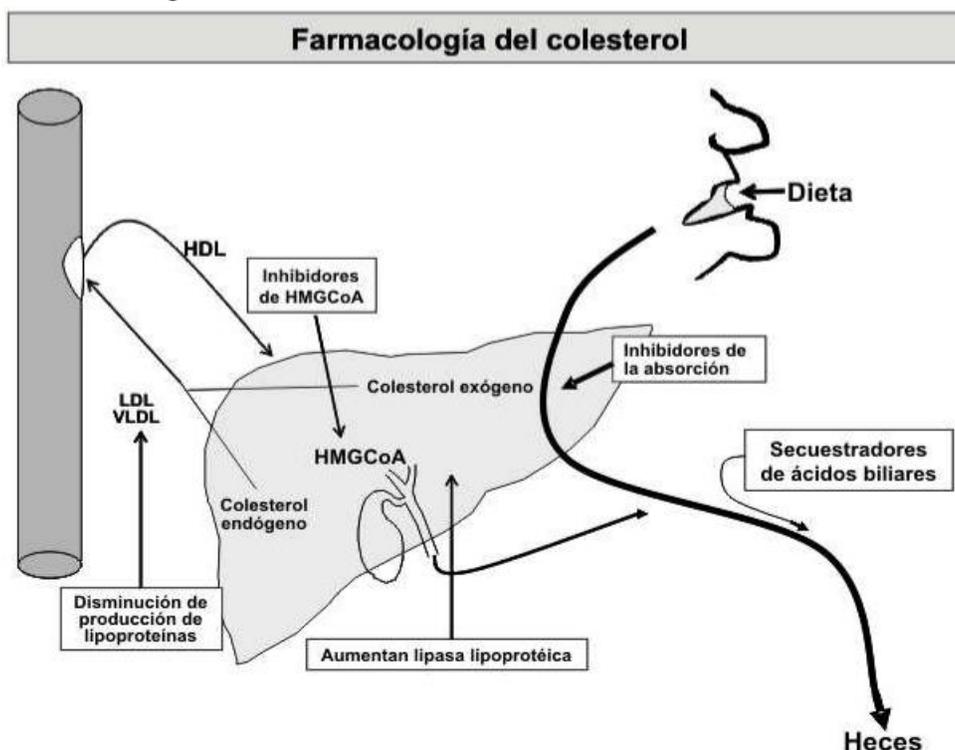


Se utilizan tres tipos de fármacos:

- **Inhibidores de Xantina-Oxidasa.**  
Alopurinol (Allo®), Uroquad®, Ziloric®) / 100-300 mg/día.
- **Uricosúricos**  
Probenecid (Benemid®) / 500-1000 mg/día.
- **Antigotosos**  
Colchicina (Colchimedio®) / 1 mg al iniciar,  
0,5 mg c/2 horas hasta 6 mg/día.

## Hipolipemiantes

No existen fármacos con buena eficacia hipolipemiante, los existentes tienen los siguientes mecanismos de acción:



- **Secuestradores de ácidos biliares.**
  - Colestiramina (Questran®)
- **Disminución de producción de lipoproteínas.**
  - Ácido nicotínico
  - Niacina (Niaspan®)
- **Aumento de actividad de lipasa lipoprotéica. Fibratos:**
  - Bezafibrato (Bezalip®)
  - Clofibrato (Ipaten®)
  - Etofibrato (Tricerol®)
  - Fenofibrato (Promeral®)
  - Gemfibrozilo (Lopid®)
  - Ciprofibrato (Hiperlipen®)
- **Inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA. Estatinas:**
  - Lovastatina (Mevacor®) 20-80 mg/día.
  - Atorvastatina (Lipitor®) 10-80 mg/día.
  - Pravastatina (Pravacol®) 10-20 mg/día.
  - Simvastatina (Zocor®) 5-40 mg /día.
  - Rosuvastatina (Crestor®) 10-30 mg/día
  - Fluvastatina (Lescol®) 5-40 mg /día.

Las **estatinas** son los fármacos preferidos en la actualidad, sin ser lo ideal, se les ha encontrado las siguientes ventajas:

- Mejoría de la disfunción endotelial.
- Incremento de la biodisponibilidad de NO.
- Disminución de la síntesis del vasoconstrictor endotelina-1.
- Efecto antioxidante.
- Efecto antiinflamatorio.
- Estabilización de la placa aterosclerótica.
- Efectos antitrombótico.

Otros fármacos relacionados con el control de lípidos en el organismo son:

- Sustancias que disminuyen la absorción intestinal de grasas:  
Ezetimiba (Ezetrol®), Zetia®  
Orlistat (Xenical®)  
Quitina (Outfat®)
- Remplazo de ácidos grasos  
Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga, como los ácidos omega-3 (Epax®) reemplazan ácidos grasos perjudiciales para el organismo. El aceite de hígado de bacalao (Emulsión Scott®) contiene ácidos omega-3.

#### **Recomendaciones finales sobre fármacos hipolipemiantes:**

- El ácido nicotínico es el mejor para aumentar HDL.
- Los fibratos (gemfibrozilo) son los mejores disminuyendo triglicéridos.
- Las estatinas son las mejores disminuyendo colesterol total.
- El tratamiento estatinas-ezetimiba potencializa la disminución de colesterol total.
- No se recomienda combinar estatinas y fibratos porque aumenta la incidencia de rabdomiolisis.

#### **Suplementos nutricionales y vitamínicos**

Existe mucha tendencia de la población a consumir suplementos de vitaminas, minerales, proteínas, etc.

Una alimentación balanceada debe tener tres componentes básicos:

#### **Carbohidratos**

- Son compuestos orgánicos que suministran energía vital para el funcionamiento del organismo.
- Los carbohidratos aportan calorías, por lo tanto, son energéticos.
- Los carbohidratos en el organismo no son tan abundantes como los depósitos de grasa; los órganos donde más se acumulan

carbohidratos son el hígado y los músculos, éstos permiten realizar ejercicios de alta intensidad o también llamados de alto rendimiento, lo que no sucede con las grasas.

- Las principales fuentes de carbohidratos se encuentran en las harinas y los azúcares, pero las grasas pueden generarlas.
- Es importante recordar que las calorías que una persona consume en exceso se convierten en grasa, conllevando a la obesidad.

## Proteínas

- Son sustancias muy necesarias para el organismo; su función principal es el mantenimiento, formación y construcción de los tejidos del cuerpo, en otras palabras, contribuyen a la formación de masa muscular.
- Se encargan de reparar los tejidos desgastados del organismo.
- Pueden ser de origen animal (carne) o de origen vegetal (fríjol), ambas con igual valor nutricional.
- Las proteínas están conformadas por aminoácidos y las principales fuentes alimenticias son las leguminosas, la carne, los huevos y los derivados lácteos.
- Existen en el mercado farmacéutico suplementos muy completos basados en proteínas (Ensure®, Pedisure®, Best sure®, y muchos más de venta libre).

## Lípidos

A pesar de su mala fama. el organismo también requiere un suministro básico de grasas.

- Los lípidos como el colesterol son indispensables para formación de membranas celulares, un organismo con cero colesterol no podría cicatrizar.
- El colesterol es indispensable para la formación de las hormonas denominadas esteroides (cortisol, testosterona, estrógenos, progesterona y otras).
- Las grasas en general son el mayor depósito corporal de calorías.
- El problema es el consumo exagerado de grasas.

### Componentes complementarios e indispensables en una nutrición

Elementos químicos de interés metabólico	
Electrolitos	Na, K, Cl.
Minerales	Ca, P, Mg, Fe, I.
Oligoelementos	Cu, Mn, F, Cr, Sn, Zn, Mb

## Electrolitos

Formadores de sales como el cloruro de sodio (NaCl) indispensables para el control de líquidos del organismo.

- Sodio (Na)
- Potasio (K)
- Cloro (Cl)

El remplazo de electrolitos se puede hacer con los denominados sueros caseros de uso oral (Pedialyte®); para remplazo específico de sodio o potasio se usan:

- **Sodio**
  - Cloruro de sodio (Natrol® e.v. 2 mEq/mL).
  - Suero fisiológico al 0.9% para uso e.v., oral, nasal, etc.
- **Potasio**
  - Cloruro de potasio (Katrol® e.v. 2 mEq/mL).
  - Gluconato de potasio (Ion-K® uso oral 20 mEq/15 mL).

### Líquidos para uso endovenoso

Nombre	AD	NaCl	Glucosa	KCl	Lactato Na	CloruroCa
Dextrosa 5%AD	SI	NO	5%	NO	NO	NO
Sal salina NaCl 0.9%	SI	SI	NO	NO	NO	NO
Dextrosa 5%SS	Si	SI	5%	NO	NO	NO
Hartmann Lactato Ringer	SI	SI	NO	SI	SI	SI

## Minerales

Son sustancias inorgánicas necesarias para el cuerpo, en cantidades relativamente grandes, se encuentran en la naturaleza y tienen funciones esenciales y múltiples en nuestro organismo, como la constitución del hueso y algunos tejidos, el mantenimiento del equilibrio celular, la transmisión de los impulsos nerviosos, como también para que nuestro metabolismo funcione bien.

### Calcio

Es el quinto elemento químico más común del organismo y uno de los más importantes. Se requiere para:

- Constitución del hueso.
- Funcionalidad del nervio.

- Contracción muscular.
- Liberación de neurotransmisores.
- Coagulación sanguínea.
- Integridad de membranas celulares.

Cuando se desea mantener unos niveles adecuados de calcio orgánico, pero especialmente cuando existen señales o riesgo de osteoporosis, se recomiendan diferentes medicamentos:

- **Suplementos de calcio**

- Las sales más recomendadas son el carbonato de calcio (Caltrate®, Megacal®) y el citrato de calcio (Biocalcium®, Calcibon®, Calcitral®).
- Se absorben mejor lejos de las comidas.
- Recomendación diaria 1.000 a 1.500 mg.

- **Suplencia de vitamina D (Calcitriol)**

La deficiencia de vitamina D puede llevar a hiperparatiroidismo secundario y aumento de la salida de calcio del hueso con consecuente osteoporosis.

- Se sugiere un suplemento de vitamina D cuando hay una dieta baja en vitaminas, baja exposición solar o disminución de absorción por cirugías gastrointestinales.
- La recomendación es 200 UI en mayores de 50 años y 400-800 UI en mayores de 65 años.
- Efectos indeseables: hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis renal.

- **Bisfosfonatos**

- Son las drogas más indicadas para prevenir la osteoporosis en el adulto. Actúan de manera primaria tornando lenta la resorción más que estimulando la formación del hueso.
- No resuelven el problema de restituir la masa ósea normal.
- Existen varios en el mercado:
 

Etidronato (Difosfen®)	Ibandronato
Risedronato (Actonel®)	Zolendronato
Tiludronato	Incadronato
Clodronato (Bonetos®)	Olpadronato
Pamidronato IV (Aredia®)	Neridronato
Ibandronato IV (Bondronat®)	

- Pero el más usado en prevención de osteoporosis es el alendronato (Foxamax®).

- La absorción gastrointestinal es baja y deben suministrarse

con el estómago vacío con un vaso lleno de agua, media hora antes del desayuno y sin volverse a acostar.

- La duración del tratamiento puede ser de 5 a 7 años.

## Hierro

Mención especial requiere el hierro. El hierro es el componente esencial del hem que se une a la proteína llamada globina para constituir la hemoglobina, sustancia que transporta el oxígeno en la sangre. Su déficit es causante de anemia denominada ferropénica más común en desnutridos y personas con una ingesta inadecuada. En nuestra época es muy frecuente encontrar niños y adultos con anemia ferropénica por la baja ingesta de hierro en la dieta (p.ej., vegetarianos).

Otra causa muy frecuente de anemia ferropénica es el parasitismo intestinal, especialmente el causado por las lombrices llamadas uncinariás, ancilostomas o necator.

Las personas que hayan sufrido hemorragias por traumas son otras candidatas a recibir suplementos de hierro.

Existen varias sales de hierro, pero la más utilizada como suplemento es el sulfato ferroso vía oral, usualmente en dosis de 100 mg/día.

## Fósforo

Es un mineral que constituye el 1% del peso corporal total de una persona. Está presente en cada célula del cuerpo, pero la mayor parte se encuentra en los dientes y en los huesos y es muy importante en la utilización de carbohidratos y grasas en el cuerpo, en la síntesis de proteína para el crecimiento, al igual que la conservación y reparación de células y tejidos. Es fundamental para la producción de ATP.

Las principales fuentes son los grupos de alimentos proteínicos de la carne y la leche. Un plan de comidas con cantidades adecuadas de calcio y proteína también suministra una cantidad suficiente de fósforo. Las frutas y las verduras contienen cantidades muy pequeñas de fósforo.

No existe generalmente una deficiencia de fósforo debido a su fácil disponibilidad en los alimentos.

Consumos de fósforo recomendados en la dieta	
0 a 6 meses:	100 mg/día
7 a 12 meses:	275 mg/día
1 a 3 años:	460 mg/día
4 a 8 años:	500 mg/día
9 a 18 años:	1.250 mg/día
Adultos:	700 mg/día

## Yodo

Es un mineral que necesitamos en cantidades muy pequeñas, se almacena en la glándula tiroidea donde es sustrato para la formación de las hormonas tiroideas.

El déficit de yodo produce generalmente bocio. Participa en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la síntesis del colesterol. La sal iodada, la sal marina sin refinar, el pescado, los mariscos, el ajo, la cebolla, los rábanos y especialmente las algas marinas son los alimentos más ricos en yodo. Muchos alimentos lácteos son ricos en yodo debido a que es un aditivo que se les añade como antiséptico.

La FDA recomienda 150 microgramos de yodo por día, tanto para hombres como mujeres. Esto es necesario para la producción propia de hormonas tiroideas.

## Magnesio

El magnesio (Mg) ayuda a fijar el calcio y el fósforo en los huesos y dientes. Actúa sobre el sistema neurológico favoreciendo el sueño y la relajación.

El hidróxido de magnesio actúa como un laxante suave y antiácido. El sulfato de magnesio tiene efectos anticonvulsivos. Contribuye a controlar el crecimiento de la flora intestinal.

## Oligoelementos

Denominados así por encontrarse en muy pocas cantidades en el organismo, son fundamentales para el buen funcionamiento del sistema inmunológico.

### Zinc

- Necesidades diarias entre 5 y 19 mg.
- Abundante en carnes rojas y blancas, mariscos, hígado, cereales, germen de trigo.
- Es indispensable para la actividad de las vitaminas.
- Es importante para mantener la estructura y regeneración de los tejidos epiteliales (piel y mucosas).
- Hace más efectiva la respuesta inmunológica.
- Se requiere para la digestión de proteínas, grasas y carbohidratos.
- Interviene en la formación de glóbulos rojos y blancos.
- La carencia de zinc usualmente se acompaña de problemas dermatológicos: piel quebradiza que regenera con mucha dificultad. Mala cicatrización, anemia y pérdida del cabello.
- Las personas con buenas concentraciones de zinc se recuperan más rápido de traumas físicos o quirúrgicos y responden con mayor efectividad a la amenaza de infecciones.
- En ancianos, el suplemento de zinc ayuda a normalizar la

función del sistema inmunológico, alterado como consecuencia del proceso normal de envejecimiento.

- Es importante destacar que los diabéticos suelen sufrir deficiencia de zinc y al consumirlo mejora la producción endógena de insulina, el metabolismo de grasas y carbohidratos y permite mayor capacidad de respuesta a infecciones.
- Tópicamente mejora la acción de desodorantes corporales y talcos.

### **Cobre**

- El cobre se encuentra en una gran cantidad de alimentos habituales de la dieta, tales como ostras, mariscos, legumbres, vísceras y nueces entre otros, además del agua potable, por lo tanto es muy raro que se produzca una deficiencia de cobre en el organismo.
- Puede producirse deficiencia de cobre en niños con diarreas o desnutrición.
- El desequilibrio de cobre ocasiona la enfermedad de Wilson, una enfermedad.
- Hay enfermedades que disminuyen la absorción de cobre, como la enfermedad celiaca y la fibrosis quística.
- Contribuye a la formación de glóbulos rojos y al mantenimiento de los vasos sanguíneos, nervios, sistema inmunitario y huesos y por tanto es un oligoelemento esencial para la vida humana, aunque los niveles altos de éste pueden ser dañinos para la salud, y además de producir náuseas, vómitos y diarrea. Un exceso de cobre en la sangre puede causar daño hepático o renal.
- Se encuentra en algunas enzimas como la citocromo c oxidasa, la lisil oxidasa y la superóxido dismutasa.
- Ingerir por vía oral una cantidad de 30 g de sulfato de cobre es potencialmente letal en los humanos.

### **Cromo**

- No se conocen con exactitud sus funciones. Parece participar en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.
- No se ha encontrado ninguna metaloproteína con actividad biológica que contenga cromo, por lo tanto no se ha podido explicar cómo actúa.
- Se ha observado que algunos de sus complejos parecen participar en la potenciación de la acción de la insulina, por lo que se los ha denominado “factor de tolerancia a la glucosa”; debido a esta relación con la acción de la insulina, la ausencia de cromo provoca una intolerancia a la glucosa.
- La cantidad diaria recomendada es 50-200 mcg/día.

- Se obtiene de aceites vegetales, levadura de cerveza, cereales integrales como cebada y maíz. También en las nueces, la manzana y verduras, lechuga, cebolla y brócoli.
- Entre los productos lácteos y las carnes que contienen más cantidad de cromo están el hígado de ternera, la pechuga y muslo de pollo o los mariscos.

### **Manganeso**

- Es un elemento esencial y es necesario un aporte de 1 a 5 mg por día, cantidad que se consigue a través de los alimentos.
- Es necesario como activador enzimático en muchos procesos:
  - Formación del hueso.
  - Desarrollo de tejidos.
  - Coagulación de la sangre.
  - Producción de insulina.
  - Síntesis de colesterol.
- Se encuentra en frutas secas, granos integrales, semillas de girasol, yema de huevo, legumbres y verduras de hojas verdes.
- La leche materna decrece la concentración de manganeso paulatinamente.
- Su carencia puede generar crecimiento lento de uñas y cabellos, depigmentación del pelo, mala formación de huesos y disminuir la tolerancia a la glucosa.
- Su exceso por alimentación no ha demostrado efectos adversos.

### **Molibdeno**

- Se encuentra en el llamado cofactor de molibdeno en distintas oxotransferasas, con la función de transferir átomos de oxígeno del agua a la vez que se produce la transferencia de dos electrones. Algunas de las enzimas que contiene este cofactor son la xantina oxidasa (que oxida la xantina a ácido úrico), la aldehído oxidasa (que oxida los aldehídos, las aminas y los sulfuros en el hígado), la sulfito oxidasa (que oxida sulfitos en el hígado).
- El cuerpo humano contiene alrededor de 0,07 mg de molibdeno por kilogramo de peso.
- Se presenta en altas concentraciones en el hígado y los riñones y en las vértebras.
- El molibdeno también está presente en el esmalte de los dientes y puede ayudar a prevenir su deterioro.
- La carne de cerdo, la carne de cordero y el hígado de res tienen cada uno alrededor de 1,5 ppm de molibdeno.
- Son fuentes alimentarias significativas los huevos, las semillas de girasol, la harina de trigo, las lentejas y los cereales.

- La ingestión diaria promedio de molibdeno varía entre 0,12 y 0,24 mg, pero depende del contenido de molibdeno de los alimentos.

### **Selenio**

- Actúa con la vitamina E como antioxidante. Son fuentes alimentarias, carne, pescado, cereales integrales y productos lácteos. Las verduras dependerán de la tierra en que se cultiven
- Es el más tóxico de los minerales incluidos en la dieta.
- La ingestión en dosis altas se manifiesta con pérdida de cabello, alteración de uñas y dientes, náuseas, vómito y aliento a leche agria.

### **Níquel**

- Muchas, aunque no todas, las hidrogenasas contienen níquel, especialmente aquellas cuya función es oxidar el hidrógeno. Parece que el níquel cambia en su estado de oxidación, lo que parece indicar que el núcleo de níquel es la parte activa de la enzima.
- El níquel está también presente en la enzima HMCoA reductasa.

### **Silicio**

- El organismo nace con un depósito de silicio orgánico, más o menos importante según las partes del cuerpo, que disminuye con la edad (“a los 50 años se ha perdido alrededor de un 50%”) pues el hombre no es capaz de transformar el mineral en silicio orgánico, a diferencia de otros organismos como microorganismos y bacterias que por un proceso desconocido de química orgánica arrancan al silicio una molécula de hidrógeno y la remplazan por otra de carbono, con lo que el silicio pasa a ser fácilmente asimilable.
- Existen fundamentadas sospechas de que puede contribuir a mejorar los índices de densidad ósea, pero también podría provocar daño renal.
- Todavía no se sabe, ni hay suficientes estudios, acerca del papel del silicio en el metabolismo humano.
- El café, la cerveza, cereales y vegetales, son los principales proveedores de silicio en una dieta normal.
- Las dosis que una persona consume habitualmente son seguras: la ingesta típica diaria suele ser 20 a 50 miligramos, lo que en una persona de 60 kilos equivaldría a 0,3-0,8 mg por kilo.
- Estudios realizados con ratas y aves demuestran que el silicio está implicado en la formación de huesos y cartílagos.

- En humanos, un experimento del *Rayne Institute de Londres* sugería que la forma biológica activa del silicio, el ácido ortosilícico, estimulaba la síntesis de colágeno tipo I y la formación de osteoblastos.

### **Otras sustancias frecuentes en suplementos nutricionales farmacológicos son:**

#### **Luteína**

- Es un pigmento amarillo de la familia de los carotenoides que se encuentra en las algas, caléndula, guisantes, brócoli, yema de huevo, espinacas, acelga, repollo, col, maíz, plátano, perejil, apio, papa blanca, flor de calabaza y naranja.
- Tiene propiedades antioxidantes.
- Se afirma que protege la visión de maneras diferentes:
  - La retina es rica en ácidos polinsaturados que son atacados por los radicales libres y sufren un proceso de oxidación debido a la incidencia de la luz en esta área.
  - Actúa como un filtro solar en la retina.
  - La luteína puede ayudar en la lucha contra la degeneración macular y también como prevención o tratamiento coadyuvante de las cataratas.
- Un plato de verduras al día garantiza la ingesta mínima diaria necesaria de luteína.
- Un consumo sin control de suplementos puede ocasionar excesivas concentraciones de luteína, que si bien no se ha demostrado toxicidad, genera hipercarotenosis, que se caracteriza por una pigmentación amarilla en la piel.

#### **Licopeno**

- Antioxidante que se encuentra en frutas como la sandía y la guayaba pero sobre todo en el tomate.
- Es un pigmento vegetal natural que da o aumenta el color rojizo para salsas, mermeladas, etc.
- Su uso está muy extendido ya que no se diluye con el agua y es natural.
- Algunos estudios parecen indicar que la gente que toma gran cantidad de tomates o de alimentos ricos en licopeno presentan menos riesgo de diferentes tipos de cáncer del tracto gastrointestinal, de próstata y de cérvix uterino.

#### **Vanadio**

- Es un elemento esencial en algunos organismos y se encuentra en algunas enzimas en distintos seres vivos.

- En humanos no está demostrada su esencialidad, aunque existen compuestos de vanadio que imitan y potencian la actividad de la insulina.

### Boro

- El boro parece afectar la forma en que el cuerpo maneja otros minerales como el magnesio y el fósforo.
- El ácido bórico, una forma común de boro, puede matar las levaduras que producen las infecciones vaginales (uso tópico).
- El boro puede aumentar los niveles de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas y en los hombres sanos y tomarlos juntos podría producir niveles muy altos de estrógeno en el cuerpo.
- No existe evidencia que recomiende su uso en osteoartritis y osteoporosis, como se promueve empíricamente.
- Grandes cantidades de boro pueden causar intoxicación.
- Los signos de envenenamiento incluyen inflamación y descamación de la piel, irritabilidad, temblores, convulsiones, debilidad, dolores de cabeza, depresión, diarrea, vómitos y otros síntomas.

### Vitaminas

Liposolubles	Hidrosolubles
A	C
E	Complejo B
K	
D	

La palabra vitamina quiere decir **amina vital**. En un principio se consideraban sustancias vitales para la vida. A pesar de que uno puede vivir sin vitaminas, la salud se deteriora mucho si no hay un adecuado consumo de ellas.

Son parte vital de una dieta saludable, indispensables para el mantenimiento de la vida; regulan y activan muchas funciones de nuestro organismo, desempeñan un papel fundamental en el funcionamiento de muchos órganos y sistemas de nuestro cuerpo como: la piel, la visión, el sistema nervioso, los músculos, los órganos reproductores, el corazón, los huesos, el sistema hormonal, la sangre y el metabolismo en general; si una persona consume una variedad de alimentos, la probabilidad de desarrollar una deficiencia de estos nutrientes es muy baja.

Las personas que siguen dietas muy estrictas, pueden tener una ingesta insuficiente de alguna vitamina en particular, puede haber una

descompensación que lleva a alteraciones orgánicas y desencadenar muchas enfermedades.

Hay varios aspectos de las vitaminas que se deben tener en cuenta:

- Las vitaminas son sustancias orgánicas consideradas como nutrientes porque el organismo las necesita en pequeñas cantidades para poder aprovechar otros nutrientes, aunque no participen en la construcción de las células.
- El organismo es incapaz de sintetizar todas las vitaminas y si lo hace no es en cantidad suficiente para cubrir las necesidades.
- Aunque entre ellas no hay una relación estructural y sus acciones fisiológicas son diferentes, se estudian conjuntamente por su papel metabólico específico.
- Las vitaminas no generan energía, es decir, no producen calorías, como sucede con los nutrientes reguladores. Por lo tanto, las vitaminas no engordan como piensan muchas personas. Lo que ocasiona aumento de peso en las personas es el consumo de alimentos con alto contenido de calorías, como grasas, harinas y azúcares.
- El consumo de vitaminas es inevitable pues están presentes en los alimentos. Pero es posible que la ingesta sea insuficiente, y su carencia y deficiencia producen trastornos denominados **avitaminosis**.
- Se dice que las vitaminas son **hidrosolubles** cuando se disuelven fácil en el agua de nuestro cuerpo, y por lo tanto, no se van a acumular pues se excretan fácilmente. El exceso de estas vitaminas no afecta el organismo, ya que son eliminadas por la orina o por el sudor.
- Las vitaminas se denominan **liposolubles** cuando se disuelven fácil en las grasas del cuerpo y usualmente se van a almacenar. El consumo en exceso puede implicar acumulación de ellas y en este caso se hablará de **hipervitaminosis**. De todas maneras, es muy raro que una persona, sobre todo en nuestro medio, tenga excesos de vitaminas liposolubles
- Inicialmente, se les asignó a las vitaminas letras para su identificación, pero posteriormente con el estudio de ellas fue asignado un nombre propio como corresponde a toda sustancia química.
- Sin embargo, a veces es útil seguir con la identificación por letras porque pueden incluir varios compuestos, como ocurre con las vitaminas liposolubles o las del grupo B.

## Características más importantes de las vitaminas

### Vitaminas liposolubles (A, D, E y K)

- **Vitamina A o ácido retinoico.**
  - Esencial para el mantenimiento de la estructura de la piel.
  - Esencial para la visión nocturna.
  - Participa en reacciones inmunológicas.
  - Abunda en varios vegetales, especialmente zanahoria y espinacas. También en el hígado y en el huevo.
  - Hervir los alimentos disminuye el aporte de vitamina A.
- **Vitamina D o calciferol**
  - Esencial para la correcta absorción del calcio y del fósforo necesario para el metabolismo óseo.
  - Favorece también la absorción de proteínas de la dieta.
  - Su deficiencia produce raquitismo.
  - Presente en aceites de pescado, en el hígado, la mantequilla, la leche y en las yemas de los huevos.
- **Vitamina E o tocoferol**
  - Es una de las vitaminas conocidas como antioxidante.
  - Esencial para mantener la estructura muscular y de los tejidos en general, especialmente la piel y el cabello y sobre todo para su recuperación.
  - Participa en procesos inmunológicos y de cicatrización.
  - Se considera indispensable para disminuir el deterioro de tejidos por el envejecimiento.
  - Presente en aceites vegetales, aguacate, brócoli, ciruelas, espinacas, moras, tomates.
- **Vitamina K**

Participa en la generación de los factores 2, 7, 9 y 10 de la coagulación. Existen vitaminas K1, K2, K3.

  - La vitamina K1 es la fitomenadiona proveniente de la dieta. (en ampollas Konación®)
  - La vitamina K2 es la menaquinona y es sintetizada por bacterias de la flora intestinal y en condiciones normales no se requieren suplementos.
  - La vitamina K3 es la menadiona, que es un producto sintético y se administra en casos de déficit de la vitamina.

**Vitaminas hidrosolubles (C y complejo B)**

- **Vitamina C o ácido ascórbico**
  - Importante en procesos de cicatrización, especialmente de la piel, maduración de glóbulos rojos.
  - Participa en procesos oxidativos.
  - Su deficiencia produce la enfermedad conocida como escorbuto, la cual se manifiesta con anemia, dolores articulares y encías inflamadas y sangrantes.
  - Es muy reconocida su contribución a fortalecer el efecto inmunológico protector contra algunas infecciones virales como la gripe.
  - Abundante en muchas frutas, especialmente en la guayaba, frutas cítricas, tomate y en las espinacas.
  
- **Vitamina B1 o tiamina**
  - Participa del metabolismo energético y en reacciones metabólicas hepáticas.
  - Es esencial para la integridad de la fibra nerviosa.
  - La avitaminosis produce la enfermedad conocida como beri-beri.
  - Abundante en avena y cereales en general.
  - Es posible obtenerla con el consumo de pan y en algunas carnes magras y especialmente vísceras.
  
- **Vitamina B2 o riboflavina**
  - Es coenzima del metabolismo de hidratos de carbono.
  - Vital para el crecimiento y desarrollo de la piel, las uñas y el cabello.
  - Se obtiene del consumo de hígado, leche, quesos, huevos, vegetales, avena y legumbres.
  
- **Vitamina B3, niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, vitamina P**
  - Participa del metabolismo energético celular.
  - Importante en reacciones enzimáticas hepáticas
  - Su deficiencia produce una dermatitis conocida como pelagra.
  - Se encuentra en carnes, levaduras, salvado de trigo, leche, queso, huevos y en el maíz.
  
- **Vitamina B5 o ácido pantoténico**
  - Participa en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.
  - Esencial para un buen funcionamiento del metabolismo hepático.

- Participa en la formación de anticuerpos y en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso.
- Esencial para una buena cicatrización.
- Se encuentra en carnes, vegetales, frutas frescas y frutos secos.
  
- **Vitamina B6 o piridoxina**
  - Se requiere para el metabolismo de las proteínas y para la integridad de la fibra nerviosa.
  - Participa de la conversión del neurotransmisor dopa en dopamina.
  - Presente en el hígado, en el pollo y en los huevos, en el queso, la avena y en el aguacate.
  
- **Vitamina H, Biotina, vitamina B7**
  - Importante para el metabolismo celular, especialmente hepático.
  - Puede ser sintetizado por la flora bacteriana.
  - Abunda en la yema del huevo, vísceras de animales y el maní.
  
- **Vitamina B9 o ácido fólico, folatos.**
  - Los folatos son fundamentales para múltiples reacciones metabólicas, especialmente en la síntesis de proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos.
  - Su deficiencia origina una anemia denominada megaloblástica, con disminución de la formación de glóbulos rojos.
  - Son alimentos ricos en folatos, el hígado, las espinacas y las nueces.
  
- **Vitamina B12 o cianocobalamina**
  - Requerida para la formación de nucleoproteínas, proteínas y glóbulos rojos.
  - Utilizada para el control de la anemia perniciosa.
  - Contribuye además a la estabilización de membranas neuronales.
  - El organismo tiene abundante reserva en el hígado
  - Los vegetarianos pueden tener déficit.
  - Se encuentra en el hígado, los riñones, la leche, el huevo, el pescado y el queso.
  - Se destruye durante la cocción de los alimentos.

Las vitaminas deben tomarse cuando exista una deficiencia comprobada, debida a tres tipos de causas:

1. Ingestión inadecuada con los alimentos, p.e., por alimentación insuficiente por trastornos psíquicos, normas dietéticas, preceptos religiosos, rechazo hacia ciertos alimentos, alcohólicos, personas con ciertos tratamientos adelgazantes o dietas especiales en algunas enfermedades.
2. Alteración de los procesos normales de absorción del tracto gastrointestinal, como cuando hay diarrea prolongada, enfermedades del hígado, hipertiroidismo o anemia perniciosa.
3. Aumento de los requerimientos por parte de los tejidos, por ejemplo, con el crecimiento, el ejercicio físico intenso, la lactancia y la menstruación.



# 14

## Farmacología de la sangre

Los fármacos que actúan directamente sobre la sangre comprenden:

- **Anticoagulantes**
  - Heparina
  - Heparinas de bajo peso molecular
  - Anticoagulantes orales
- **Antitrombóticos**
- **Trombolíticos**
- **Coagulantes / Hemostáticos**

### Anticoagulantes

La heparina es el anticoagulante endógeno que se reemplaza farmacológicamente cuando se requiere una mayor actividad anticoagulante. Su estructura es de gran tamaño molecular, por esa razón se conocen como heparinas no fraccionadas (UFH, HNF); esto ocasiona que no tengan absorción oral y que por lo tanto pasen muy poco la barrera placentaria, lo que la hace el anticoagulante ideal en mujeres embarazadas.

Se administra por vía endovenosa o por vía subcutánea. La vida media de la heparina es muy breve pues es metabolizada por heparinasas en 4-6 horas.

La heparina es anticoagulante *in vivo* e *in vitro* y ejerce su acción bloqueando los factores 2, 9, 10, 11, 12 y 13 de la cascada de la coagulación y su efecto se observa de manera inmediata, razón por la cual no puede darse por vía intramuscular pues causará hematomas. Toda persona con algún riesgo de hemorragia no debe recibir anticoagulantes.

Se dosifica en unidades y se acepta que 1 U de heparina anticoagula 1 mL de sangre, lo ideal es suministrarla en goteo continuo.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad por su uso. A largo plazo, los consumidores pueden presentar alopecia, osteoporosis y trombocitopenia. En caso de requerirse revertir los efectos de una anticoagulación por heparina, el antídoto es el sulfato de protamina, que es un antagonista químico de la heparina.

Se han desarrollado heparinas de peso molecular medio (MMWH) y heparinas de bajo peso molecular (LMWH o LMMH o HBPM), estas últimas las más usadas por vía subcutánea, especialmente como preventivas de tromboembolismo posquirúrgico, solo antagonizan el factor 10.

- Tinzaparina
- Nadroparina (Fraxiparine®)
- Fondaparinux (Arixtra®)
- Idraparinox
- Andeparina
- Dalteparina (Fragmin®)
- Bemiparina (Hibor®)
- Enoxaparina (Clexane®, Clenox®, Nurox®)

Se comercializan heparinas de uso tópico (Lioton®) dirigidas a disminuir hematomas subcutáneos postrauma. Su eficacia es muy baja.

El anticoagulante oral más importante es la warfarina y sus características diferenciales frente a la heparina son:

- Acción solo *in vivo*.
- Antagoniza los factores de la coagulación que son vitamino-K dependientes (2, 7, 9 y 10).
- Iniciación del efecto muy lento.
- Vida media muy larga.
- Atraviesa la barrera placentaria.
- El antagonismo se hace con vitamina K (fitonadiona).

La warfarina tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas y si simultáneamente se da otro fármaco que ocupe posiciones en las proteínas, el porcentaje de warfarina libre aumentará considerablemente y por lo tanto, el efecto anticoagulante también.

### Nuevos anticoagulantes

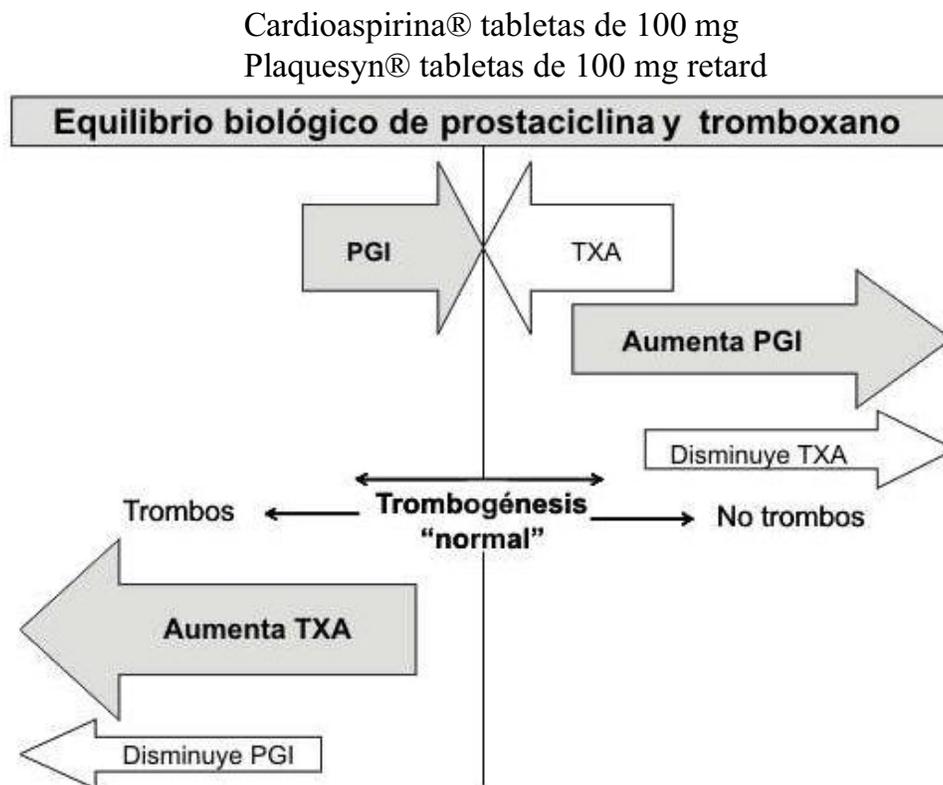
- Rivaroxaban (Xarelto®)
  - Es el primer inhibidor directo del Factor Xa administrado por vía oral. Resultados de estudios clínicos demuestran que es superior a enoxaparina para prevenir coágulos sanguíneos venosos luego de cirugía de remplazo de rodilla. Dosis entre 2,5-10 mg una o dos veces al día.
- Dabigatran etexilatoan (Pradaxa®)
  - Es un inhibidor oral de trombina, anticoagulante oral efectivo y seguro en la prevención de la enfermedad tromboembólica después de la cirugía ortopédica. Se puede dar en una dosis oral fija, tiene una rápida aparición de acción, proporciona un efecto previsible y uniforme sin la necesidad de controlar la coagulación y posee un bajo potencial de interacciones. .
- Otros antitrombóticos
  - Ximelagratán
  - Melagatran
  - Argatroban
  - Derivados recombinantes de hirudina:
    - Lepirudina
    - Desirudina
    - Bivalirudina

Recomendaciones finales sobre anticoagulación
• Tener antidotos a mano.
• Evitar situaciones de riesgo.
• Evitar consumo de alcohol y fármacos que puedan desencadenar sangrado (AINE, esteroides, hierro, reserpina)

## Antitrombóticos

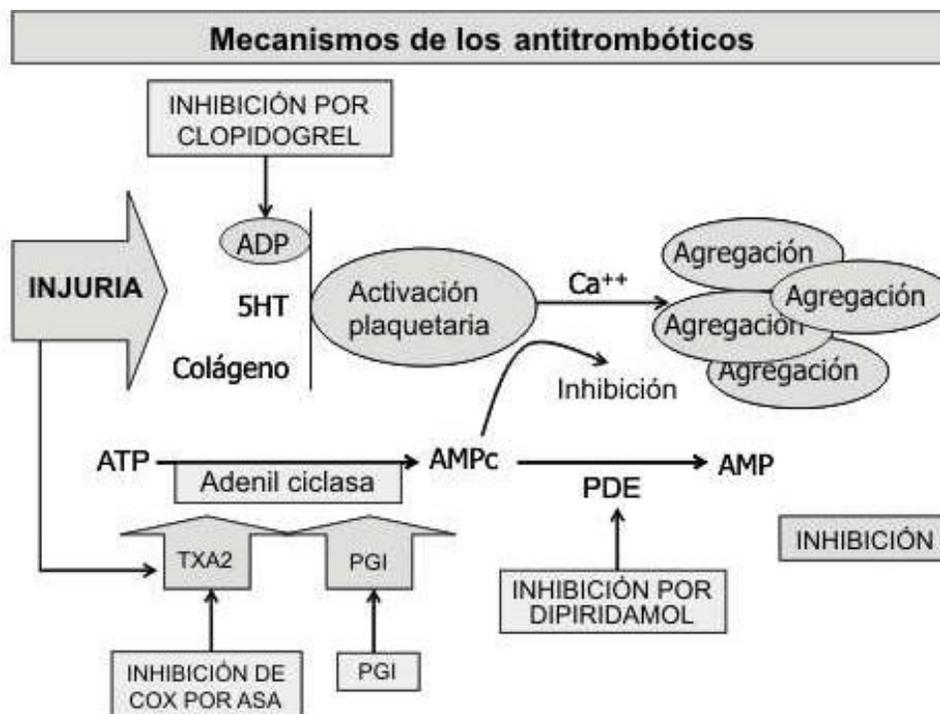
Dos sustancias fundamentales en el equilibrio de la agregación plaquetaria son la prostaciclina y el tromboxano, como se explica en el capítulo sobre autacoides.

La prostaciclina se utiliza de manera muy restringida como fármaco. La aspirina disminuye la biosíntesis del TXA. Se requiere una dosis menor a 150 mg/día por vía oral, pues dosis mayores inhiben también la biosíntesis de PGI.



El dipiridamol (Persantin®) estimula débilmente la biosíntesis y liberación de PGI e inhibe el TXA y puede potencializar el efecto de la aspirina.

Los efectos gastrointestinales de la aspirina pueden limitar su uso durante largo tiempo en algunos pacientes, por lo cual pueden requerirse otros antitrombóticos de uso oral como clopidogrel (Plavix®, Flusan®), ticlopidina (Ticlid®, Ticlone®, Ticlosyn®), trifusal (Disgren®), cilostazol (Cilostal®), prasugrel (Effient®) y ticagrelor (Brilinta®).



En caso de requerirse un efecto protector más rápido se han usado por vía endovenosa dextranos y el tirofiban (Agrastat®) indicado para prevenir isquemia postinfarto o durante angioplastia coronaria.

## Trombolíticos

Algunas sustancias activan el plasminógeno circulante para convertirlo en plasmina. La plasmina degrada los coágulos de fibrina y permite la recanalización de vasos obstruidos por el trombo, por esa razón, los trombolíticos son llamados también fibrinolíticos.

- Estreptokinasa (Streptase®)
- Urokinasa (Abbokinase®)
- Alteplase o rt-PA (Actilyse®)
  - Activador del plasminógeno tisular (tPA).
- Reteplase o r-PA
- Tenecteplasa
- TNK-rt-PA

Se diferencian por su especificidad hacia el plasminógeno unido a la fibrina. Los más antiguos (estreptoquinasa y uroquinasa) poseen baja especificidad y activan el plasminógeno circulante y por consiguiente tienen mayor probabilidad de generar fibrinólisis sistémicas que desencadenan hemorragias en otros sitios.

## Coagulantes

No existen fármacos de uso sistémico realmente coagulantes.

Mecanismos de la coagulación
1. Vasoconstricción.
2. Formación de un tapón de plaquetas. - Tromboxanos (TXA).
3. Coagulación propiamente dicha. - Vía extrínseca o alternativa . - Vía intrínseca. - Factores de la coagulación. - El objetivo es tener fibrina que corrija el problema.
4. Reparación del daño. - Producción de PGI. - Generación de factor de crecimiento plaquetario.

### Farmacológicamente se han usado:

- **Factor VIII de la coagulación para personas hemofílicas.**
  - Haemochin SDH
  - \* Purificado de plasma humano.
  - \* Uso endovenoso en infusión.
  - \* Impide el paso de fibrinógeno a fibrina.
- **Aprotinina (Trasylol®).**
  - Inhibe tripsina, plasmina y calicreína.
  - Indicado para hemorragias postraumáticas, posquirúrgicas y para complicaciones de la terapia trombolítica.
  - Uso endovenoso.
- **Inhibidores de la fibrinólisis.**
  - Al disminuir activadores del plasminógeno, impiden la degradación de la fibrina, haciendo más estable el coágulo.
  - Existe alguna evidencia de su contribución a disminuir hemorragias uterinas.
  - \* Ácido aminocaproico.
  - \* Ácido tranexámico.
- **Etamsilato o ciclonamina (Quercetol®, Stan-K®).**
  - Oral, i.m., e.v.
  - Agente preventivo con poca evidencia de efectividad real.
  - Se utiliza quirúrgicamente en pacientes con tendencia hemorrágica.

- **Desmopresina (Octostim®).**
  - Ampollas 1 mL con 15 mcg
  - Análogo sintético de la vasopresina.
  - Profilaxis y control de sangrado.

Actualmente se comercializan varias esponjas absorbentes (gelfoam) que ejercen excelente efecto hemostático cuando se aplican directamente sobre la zona sangrante.

## **Antianémicos**

La anemia ferropénica se trata con hierro suplementario en la dieta con suplementos farmacológicos:

- Sulfato ferroso (tabletas)
- Hierro polimaltosado
- Fumarato ferroso

La anemia megaloblástica se trata con

- Ácido fólico
- Vitamina B12

La insuficiencia en la producción de células sanguíneas se trata con factores de crecimiento:

- Eritropoyetina - Epoyetina
- Estimula eritropoyesis
- Gargramostim
- Estimula granulocitos-macrófagos.
- Filgrastim
- Estimula neutrófilos de manera selectiva.
- Oprelvekin o Interleucina 11 (IL-11)
- Estimula producción plaquetaria



# 15

## Fármacos que afectan la motilidad uterina

### Uteroestimulantes

La sustancia prototipo de la estimulación uterina es la **hormona oxitocina**. Se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en la hipófisis posterior o neurohipófisis. Estimula el músculo uterino y el mioepitelio mamario y su mecanismo de acción involucra: aumento de la entrada de calcio a la fibra muscular uterina y estimulación de la síntesis de prostaglandinas uterinas.

Causa contracciones espasmódicas intensas y frecuentes. La sensibilidad del útero aumenta con la edad gestacional, por lo cual su utilidad como abortiva es muy poca.

Tiene una vida media muy corta (3 a 17 minutos) y por lo tanto se debe suministrar en goteo (e.v.). Se dosifica en Unidades Internacionales (1 U = 2 mcg de hormona). Comercialmente se obtiene con varios nombres, Pitocin® y Syntocinon® son quizá los más conocidos (ampollas de 5 y 10 U). Una dosis de 1-4 mU/minuto puede ser suficiente para la maduración cervical en un embarazo a término.

Las **prostaglandinas** tienen una acción directa sobre la musculatura uterina, por lo cual generan fuertes contracciones uterinas y maduración del cuello uterino, desencadena el parto y pueden ser abortivas. Las de mayor efecto en maduración cervical son las PGE y PGF2 $\alpha$ .

- **Dinoprostona -E2-**
  - Prepidil®, gel que se introduce en el cuello uterino.
  - Prostin E2®, Cervidil®, óvulos vaginales.

Los derivados del ergot o alcaloides del cornezuelo del centeno, **ergonovina** (Ergotrate®, Methergin®) causan contracciones tetánicas del útero, por lo cual no son útiles para desencadenar el parto ni son abortivos.

Se utilizan vía parenteral (e.v., i.m.) u oral en el posparto para disminuir la hemorragia. No se deben usar para detener sangrados menstruales.

## Uteroinhibidores

Los fármacos que disminuyen las contracciones uterinas pueden llegar a requerirse para disminuir una amenaza de parto, una amenaza de aborto o para la dismenorrea.

Los  **$\beta$ -adrenérgicos** fenoterol (Berotec®), salbutamol (Ventilan®), terbutalina (Bricanyl®) y otros, tienen efecto importante inhibiendo las contracciones uterinas, pero su efecto es mayor a mayor edad gestacional, por lo cual se utilizan para frenar las contracciones del parto. No son útiles para frenar la amenaza de aborto. No son efectivas para la dismenorrea. La taquicardia materna y fetal son efectos indeseables de peligro y limitan su uso.

Todos los **inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas** (aspirina, naproxeno, ibuprofeno, entre otros.) tienen un buen efecto al disminuir la motilidad uterina en el parto prematuro, en la amenaza de aborto y en la dismenorrea. Su uso, en el control de trabajo de parto prematuro, conlleva el riesgo de cerrar el ductus arterioso fetal. Son los más usados y recomendados para la dismenorrea.

Los **bloqueadores del canal lento del calcio** (nifedipina sublingual (Adalat®)) impiden la entrada de calcio al músculo liso uterino, disminuyendo así su capacidad contráctil. Se están utilizando para disminuir el trabajo de parto prematuro. Pueden causar taquicardia materna y fetal. No se recomiendan para la dismenorrea.

El **sulfato de magnesio** es uno de los uteroinhibidores más antiguos, podría decirse que su mecanismo de acción también es calcioantagonista pues lo que ocurre es que molecularmente el ion magnesio reemplaza el ion calcio citoplasmático, impidiendo la contracción muscular. Se suministra por vía endovenosa a dosis promedio de 1-2 gramos/hora. La toxicidad causa disminución de la contracción musculoesquelética.

Finalmente, una acotación más histórica que terapéutica, el etanol inhibe la secreción de oxitocina y puede tener un buen efecto uteroinhibidor.



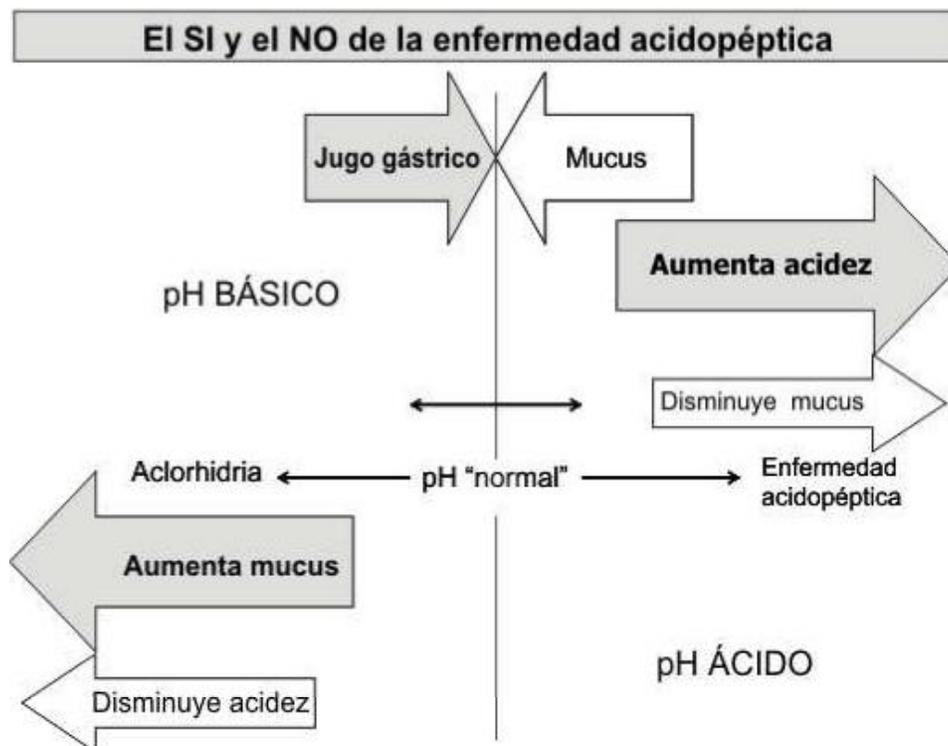
# 16

## Farmacología del sistema digestivo

La farmacología gastrointestinal es fundamentalmente sintomática. Los fármacos que se usan se clasifican así:

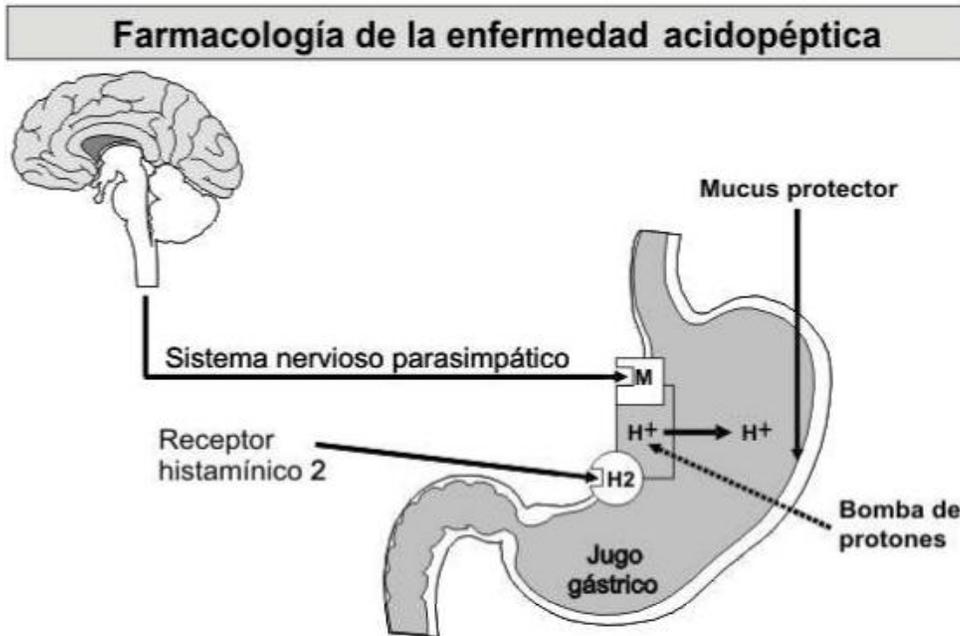
- Controladores de la acidez gástrica.
- Antiespasmódicos.
- Eméticos y antieméticos.
- Procinéticos intestinales.
- Antidiarreicos y laxantes.
- Coleréticos y colagogos.
- Protectores hepáticos.
- Enzimas pancreáticas (o digestivas).
- Antiflatulentos.

Los más importantes de toda esta terapia son los fármacos que contribuyen a controlar la denominada enfermedad acidopéptica:

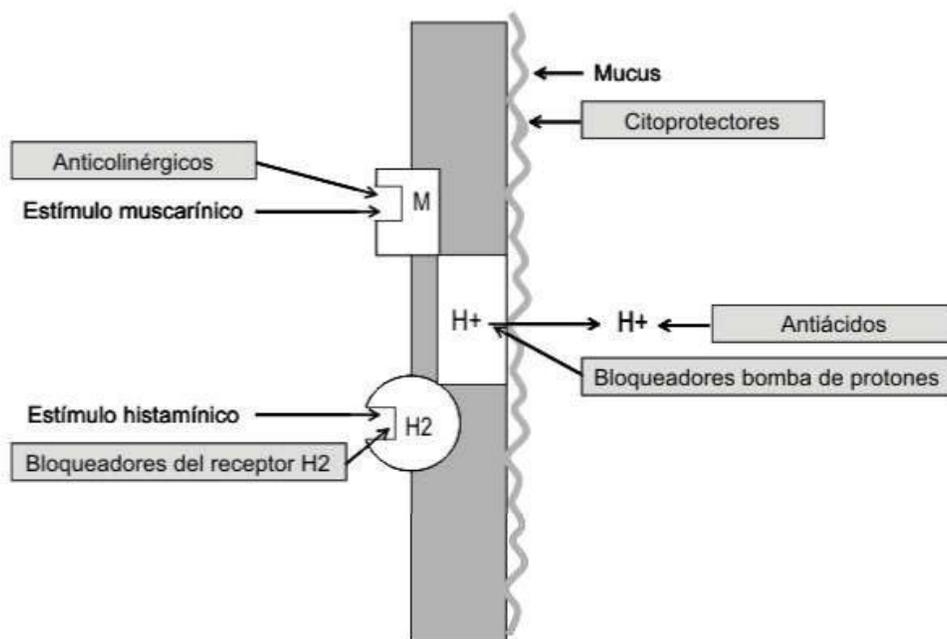


Este equilibrio se puede ver afectado por múltiples factores, dieta, fármacos, estrés, presencia de *Helicobacter pylori*, entre otros.

Para el estudio de los fármacos que tratan de recuperar el equilibrio gástrico es necesario tener presente los diferentes factores que intervienen en el control de la secreción del jugo gástrico:



Y así poder ubicar la acción de los diferentes fármacos:



## Antiácidos

Por lo general producen efectos benéficos neutralizando la acidez gástrica. Se dividen en **no absorbibles** que realizan neutralización química como el hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio y en los **absorbibles** como el bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio.

- Bicarbonato de sodio
- Hidróxido de aluminio (Pepsamar®)
- Hidróxido de magnesio (Leche de Magnesia)
- Carbonato de calcio (Tums®)
- Hidrotalcita (Baytalcid®)

### Para recordar

- El bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio se absorben.
- El hidróxido de aluminio y el carbonato de calcio causan estreñimiento.
- El hidróxido de magnesio causa diarrea.
- Pueden causar rebote ácido.
- La hidrotalcita regula la acidez, el pH no sube más de 4.5.
- La mayoría de los antiácidos comerciales son mezclas de dos o más de las sustancias antiácidas:
  - Digel®
  - Ditopax®
  - Ditosil®
  - Kestomatin®
  - Maalox®
  - Mucaine®
  - Mylanta®
  - Pepsamar plus®

## Citoprotectores

Actúan adhiriéndose a la mucosa de las úlceras y erosiones, formando una película protectora y promoviendo la cicatrización, pero su efecto antiácido es mínimo, como en el caso del sucralfate. Otros como las prostaglandinas E1 y E2, reducen la secreción ácida a nivel de las células parietales y estimulan los factores defensivos de la mucosa. La carbenoxolona tiene varios mecanismos de acción, siendo el mecanismo más efectivo el aumento del moco gástrico.

- Almasilate (Malinal-Plus®)
- Alginato de sodio (Milpax®, Reflufin®)
- Glicopéptido sulfatado (Gliptide®)
- Magaldrato (Wildrate-Plus®)
- Magaldrato (Nilcid®)
- Misoprostol (Cytotec®)
- Subsalicilato de bismuto (Peptobismol®)
- Subcitrato de bismuto (Probismol®)
- Sucralfate (Antepsin®)

## Antimuscarínicos

Son el grupo de fármacos menos utilizado hoy en día, especialmente por sus efectos indeseables: visión borrosa y resequead de mucosas.

- Pirenzepina (Gastrozepina®)
- Clidinio

## Bloqueadores H2 o antihistamínicos H2

Actúan inhibiendo poderosamente la secreción gástrica basal y nocturna. Son efectivos especialmente en el tratamiento de la úlcera gástrica duodenal. A este grupo pertenecen, en orden de aparición:

- Cimetidina (Tagamet®)
- Ranitidina (Zantac®)
- Famotidina (Pepcidine®)
- Nizatidina (Axiid®)

Los efectos indeseables se presentan más en el caso de la cimetidina y la ranitidina y entre ellos se encuentran:

- Confusión mental: especialmente en niños y ancianos cuando se administran a dosis altas y en tiempo prolongado.
- Bradicardia e hipotensión.
- Ginecomastia, disminución de la libido, disfunción eréctil y aumento de la prolactina.

## Bloqueadores de la bomba de protones

El primero en el mercado fue el omeprazole. Causan gran supresión de la producción de ácido. Como resultado de la supresión ácida que se produce se puede presentar disminución de la absorción de alimentos y aumento del riesgo de infecciones intestinales.

- Omeprazol (Losec®, Ogal®, Ulcozol®, Prazogas®)
- Lanzoprazol (Ogastro®, Ketian®, Lopral®)
- Pantoprazol (Zurcal®)
- Rabeprazol (Pariet®)
- Esomeprazol (Nexium®)

## Erradicación del *Helicobacter pylori*

Se acepta que las personas que padecen esta bacteria en su estómago deben recibir tratamiento antibacteriano para erradicarla y facilitar la curación del desequilibrio acidopéptico. Existen múltiples esquemas de tratamiento, se han usado metronidazol, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, azitromicina y ciprofloxacina.

## Antiespasmódicos

En el control de los cólicos gastrointestinales se han utilizado tres tipos de fármacos:

- **Los anticolinérgicos antimuscarínicos** son los más efectivos y los más utilizados:
  - Atropina o Hiosciamina (Milpro®)
  - Escopolamina o Hioscina
  - Butilbromuro de escopolamina (Buscapina®)
  - Homoatropina (Bonepas®)
  - Propantelina (Pro-banthine®)
  - Rociverina (Rilaten®)
  - Propinox (Sertal®)

Muy conocida es la combinación de butilbromuro de escopolamina con dipirona (Buscapina compuesta®) y con acetaminofeno (Buscapina NF®). Existe también una combinación de butilbromuro de escopolamina con ibuprofeno (Buscapina fem®, Calmadoral®)

- **El segundo grupo lo conforman derivados del opio**, usados especialmente en niños:
  - Papaverina (Aspamil®, Papaverol®)
- **Otros antiespasmódicos** son calcioantagonistas que bloquean la capacidad contráctil del músculo liso intestinal e impiden el espasmo:
  - Pinaverio (Dicetel®)
  - Otilenio (Spamomen®)

Otros fármacos no son exactamente antiespasmódicos, sino que regulan o modulan los movimientos intestinales, normalizando el peristaltismo, disminuyendo el dolor y el malestar de la distensión abdominal y evitando tanto diarreas como estreñimiento que son frecuentes en cuadros conocidos como de colon irritable, se conocen como **procinéticos**:

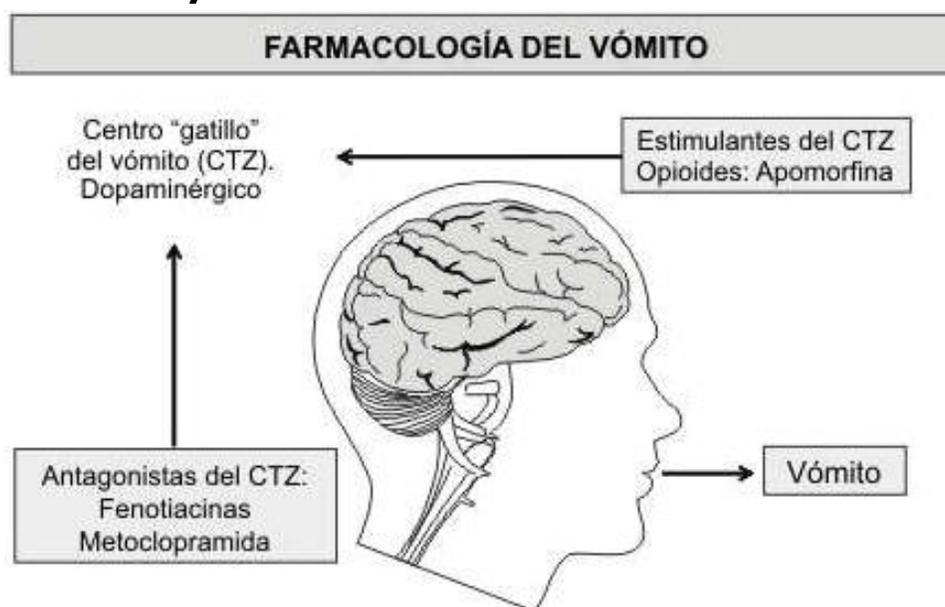
- **Agonistas de receptores de 5HT intestinales.** El 95% de la serotonina sistémica se sintetiza en las células enterocromafinas o sistema neuroendocrino intestinal. El estímulo del receptor 5HT3 aumenta el estímulo vagal. El estímulo del receptor 5HT4 inicia el reflejo peristáltico, estimula la depuración esofágica, estimula el vaciamiento gástrico, estimula el tránsito intestinal, modula el tono clónico y modula la sensibilidad al dolor visceral.

- Cisaprida (Prepulsid®)
- Mosapride (Reflucil®, Moxar®)
- Clebopride (Clebon®)
- Bromoprida (Mepramide®)
- Domperidona (Harmetone®)
- Tegaserod (Zelmac®, Siir®)

- **Inhibición de receptores encefalinérgicos.**
  - **Trimebutina (Debridat®)**

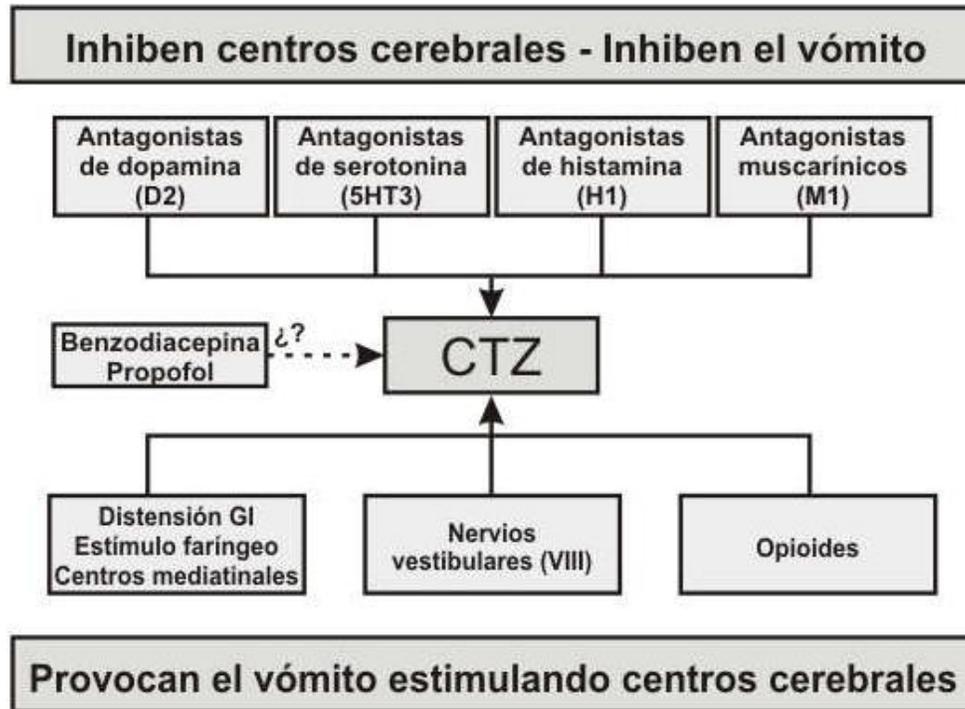
Si los problemas se deben a cuadros de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o a colitis ulcerativa se usa mesalazina (Salofalk®), antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa y de la lipoxigenasa a nivel intestinal con consecuente disminución de prostaglandinas y leucotrienos, ya mencionado cuando se enunciaron fármacos que actúan sobre autacoides.

## Eméticos y antieméticos



Tenemos eméticos de acción central y de acción periférica:

- **Centrales**
  - Estimulantes del centro del vómito (CTZ)
    - \* Apomorfina
- **Periféricos**
  - Irritantes gastrointestinales
    - \* Jarabe de ipeca
    - \* Sulfato de cobre
    - \* Sulfato de zinc



Los **antieméticos** son de acción central, aunque la metoclopramida también tiene acción periférica pues aumenta el vaciamiento gástrico:

- **Dopaminolíticos centrales**
  - Fenotiacinas
  - Se usan muy poco hoy en día:
    - \* Tietilperacina (Torecan®)
    - \* Clorofeniltiazinilscopina (6-Copin®)
    - \* Metopimacina (Vogalene®)
- **Metoclopramida (Plasil®, Primperam®)**

Es el antiemético más popular.

Como ya se dijo, actúa a nivel central y además aumenta el vaciamiento gástrico, esto hace que reduzca los síntomas de pesadez posprandial y contribuya al tratamiento de la úlcera gástrica. Tiene un excelente efecto en el tratamiento del hipo.

Al aumentar el vaciamiento gástrico, hace un antagonismo fisiológico con los anticolinérgicos, por lo cual no se deben dar juntos. Un efecto indeseable a nivel central es que pueden producir síntomas extrapiramidales en pacientes sensibles o si se sobredosifica.
- **Alizapride (Plitican®)**

Recomendado en vómitos posquimioterapia.

- **Antihistamínicos de acción en SNC.**  
Son esencialmente antivertiginosos, por lo que su efecto antiemético está restringido al vómito de origen vertiginoso (mareos).
  - Meclizina (Bonadoxina®)
  - Dimenhidrinato (Dramamine®)
- **Antiserotoninérgicos (Receptor 5HT3 en SNC)**  
Potentes antieméticos recomendados para casos severos de vómito, como ocurre durante la quimioterapia.
  - Ondansetrón (Zofran®, Ondax®, Modifical®)
  - Tropisetrona (Novoban®)
  - Granisetron
  - Dolasetron
  - Tropisetron
- **Antagonistas de sustancia P y de neurokina 1**  
Es uno de los antieméticos de más reciente aparición
  - Aprepitant (Emend®)

### **Antidiarreicos**

Para el tratamiento de la diarrea es necesario tener en cuenta tres factores fisiopatológicos:

1. El factor causante de la diarrea, irritantes, virus, bacterias, parásitos u otro, hace que aumenten los movimientos intestinales, las heces circulen muy rápido por el intestino y no alcancen a adquirir consistencia firme.
2. Al aumentar el movimiento intestinal aumentan las deposiciones y se inicia la pérdida de agua que lleva a deshidratación.
3. El paso rápido de las heces por el intestino delgado hace que se pierda la mucosa que lo protege, con lo cual el intestino pierde capacidad funcional para absorber el agua y la diarrea se vuelve más líquida y persistente, pudiendo llegar a la cronicidad.

Lo fundamental para evitar complicaciones de la diarrea es **rehidratar**. Esto se logra con soluciones rehidratantes de suero casero (Pedyalite® y otros)

Farmacológicamente hablando, existen dos tipos diferentes de anti-diarreicos, los que se denominan adsorbentes o protectores intestinales que facilitan la recuperación de la mucosa intestinal, permitiendo así que se reanude la absorción de agua y las heces se endurezcan, y los fármacos que disminuyen los movimientos intestinales:

- **Protectores y adsorbentes intestinales**  
Su acción es proteger la mucosa intestinal y reactivar la absorción de agua. Estos antidiarreicos previenen la deshidratación y permiten una solución, que aunque es lenta, es más fisiológica:
  - Sales de bismuto.  
Subcitrato de bismuto (Probismol®).  
Subsalicilato de bismuto (Peptobismol®).
  - Sales de calcio.  
Carbonato de calcio.
  - Sales de aluminio.  
Hidróxido de aluminio (Pepsamar®).  
Silicato de aluminio o caolín.
  - Otros  
Pectina.  
Diosmectita (Smecta®).

Muy utilizada es la mezcla de caolín con pectina, conocida popularmente como mixtura y comercialmente como Kaopectate®.

- **El otro grupo de antidiarreicos actúa impidiendo los movimientos intestinales** de tal manera que disminuyen las deposiciones, pero no necesariamente mejora la absorción de agua. El peligro de la deshidratación, especialmente en niños y ancianos, persiste a pesar de no presentarse evacuaciones.
  - Derivados del opio  
Elixir paregórico (morfina)  
Tintura de opio  
Difenoxilato (en Lomotil®)  
Difenoxina  
Loperamida (Imodium®, Pangetan NF®)
  - Antiespasmódicos  
Atropina (en Lomotil®)

En el control de la diarrea se han utilizado además:

- **Racecadotril (Hidrasec®).**  
Inhibe la encefalinasa intestinal, haciendo que aumenten los niveles de encefalina y potenciando su efecto inhibitor sobre la motilidad intestinal.

- **Restauradores de la flora intestinal.**

Conocidos fermentos lácticos, son cepas especiales de bacterias no patógenas que al restaurar la flora intestinal corrigen un grave problema de la diarrea.

- Floratil®
- Eptavis®
- Lactobac®
- Enterogermina®

## **Laxantes**

Los medicamentos con efecto laxante o catárticos son de diferente potencia, laxantes suaves, moderados o potentes; estos últimos son los que vulgarmente se denominan ‘purgantes’.

Medicamento se usan laxantes para hacer limpieza intestinal cuando se requiere un estudio radiológico abdominal o una cirugía que implique romper el intestino, en algunos casos de intoxicación o para expulsar bolsas con drogas en transportadores (“mulas del narcotráfico”).

Se debe evitar el uso de laxantes para manejo del estreñimiento, se recomiendan medidas dietéticas estrictas o fármacos de origen vegetal que aumenten el bolo fecal.

- **Laxantes suaves de acción mecánica no irritante**

- Salvado (Fibra®).
- Glucomannan (Fibractive®).
- Agar (en Agarol®)
- *Muciloide psyllium* (Metamucil®, Psyllium®).
- Lactulosa (Lactulax®, Lactulen®).
- Plántago (Plantaben®).
- Policarbófilo cálcico (Fibercon®).
- Sénosidos (Naturet®, Laxacol®, Bekunis®).

- **Laxantes moderados de acción lubricante**

- Aceite mineral (en Agarol®).

- **Laxantes potentes de acción osmótica**

- Sales de magnesio
  - Sulfato de magnesio
  - Leche de magnesio
- Sales de sodio
  - Sulfato de sodio o Sal Glauber
  - Citrato de sodio (Creactina® enema)

- **Laxantes potentes de contacto o irritantes**

- Aceite de ricino
- Bisacodilo (Dulcolax®)
- Cáscara sagrada

Para las indicaciones médicas planteadas, se ha popularizado el uso de la denominada irrigación intestinal total:

<b>Irrigación intestinal total</b>
Administración por vía oral de soluciones de polietilenglicol más electrolitos (Colyte®, Klean-prep®, Nulitely®).
Acción osmótica que evita la absorción. No se absorbe.
Indicada en intoxicaciones por hierro, litio, plomo, medicamentos de acción prolongada y especialmente en “mulas” que transportan bolsas de cocaína o de heroína.
Contraindicado en casos de íleo paralítico, obstrucción, hemorragia o perforación intestinal.
El primer movimiento intestinal se observa en 45-60 minutos.

### **Coleréticos y colagogos**

Los coleréticos aumentan la secreción biliar. Los colagogos estimulan la contracción de la vesícula biliar para expulsar la bilis. La mayoría son productos de origen vegetal que por generaciones han sido usados para “limpiar el hígado”. No existe ninguna evidencia de su efectividad, excepto que los ácidos cólicos pueden disolver cálculos vesiculares pequeños (menos de 0,5 cm).

- **Coleréticos**

- Boldo.
- Alcachofas.
- Ácidos o sales biliares.
  - \* Ácido quenodesoxicólico.
  - \* Ácido ursodesoxicólico (Litomen®, Ursacol®).
  - \* Se usan para disolver cálculos vesiculares.
- Florpropiona

- **Colagogos**

- Sulfato de magnesio
- Peptona

### **Protectores hepáticos**

Ha sido una constante de la humanidad la búsqueda de sustancias que protejan al hígado de tóxicos, especialmente del etanol. No existe suficiente evidencia de sustancias efectivas, actualmente se usan:

- Silimarina (Legalon®), Hepabionta®).
- Adenosilmetionina (Transmetil®).
- Ácido orótico + oxipurinas (Necrotón®).
- Metadoxina (Necroxil®).

### Enzimas pancreáticas

Muchas personas que se quejan de trastornos digestivos difusos, llenuras, distensión, etc., pueden beneficiarse del uso de enzimas pancreáticas, también conocidas como enzimas digestivas, que son de tres tipos:

- Amilasas que desdoblan carbohidratos.
- Lipasas que desdoblan grasas.
- Tripsinas que desdoblan proteínas.

El orlistat (Xenical®) es un inhibidor de las lipasas, lo cual no permite la hidrólisis de las grasas, impidiendo su absorción y contribuyendo al control de hiperlipidemias y de la obesidad.

### Antiflatulentos

Son fármacos que ayudan a disminuir la producción de gases intestinales.

- Simeticona o dimetilpolisiloxano (Digesta®, Simeticón®, Reduflat®)
- Carbón activado (Eucarbón®)

Es muy frecuente encontrar en el mercado presentaciones comerciales que mezclan sustancias de diferente tipo aquí mencionadas, por ejemplo, muchos antiácidos contienen simeticona, existe metoclopramida + enzimas pancreáticas (Plasil enzimático®) y muchos otros.

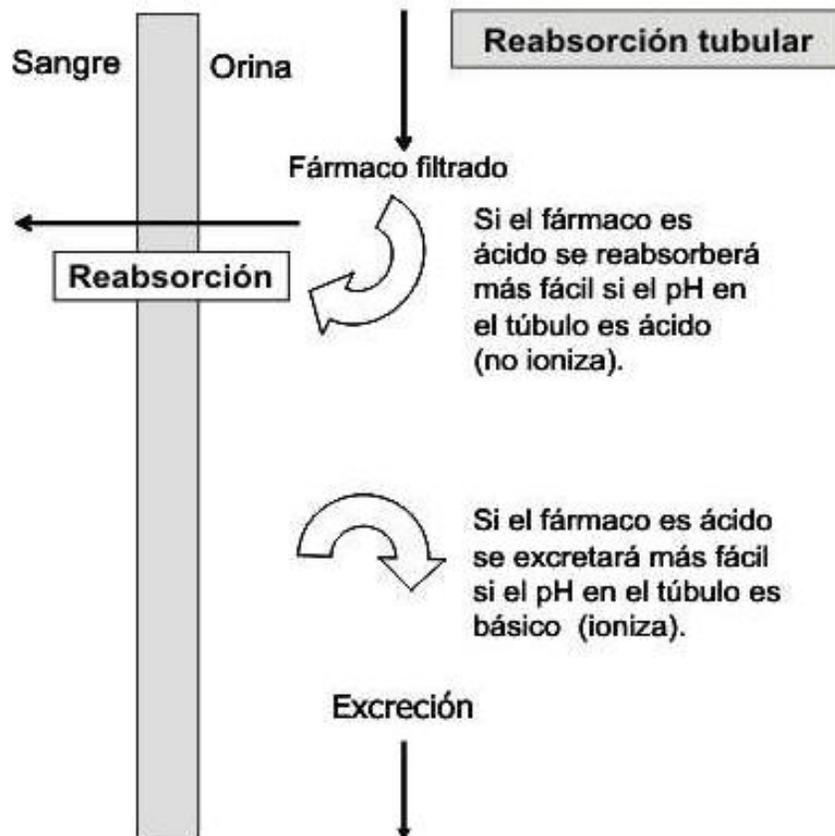


## 17

## Farmacología renal

**Fármacos que afectan la excreción**

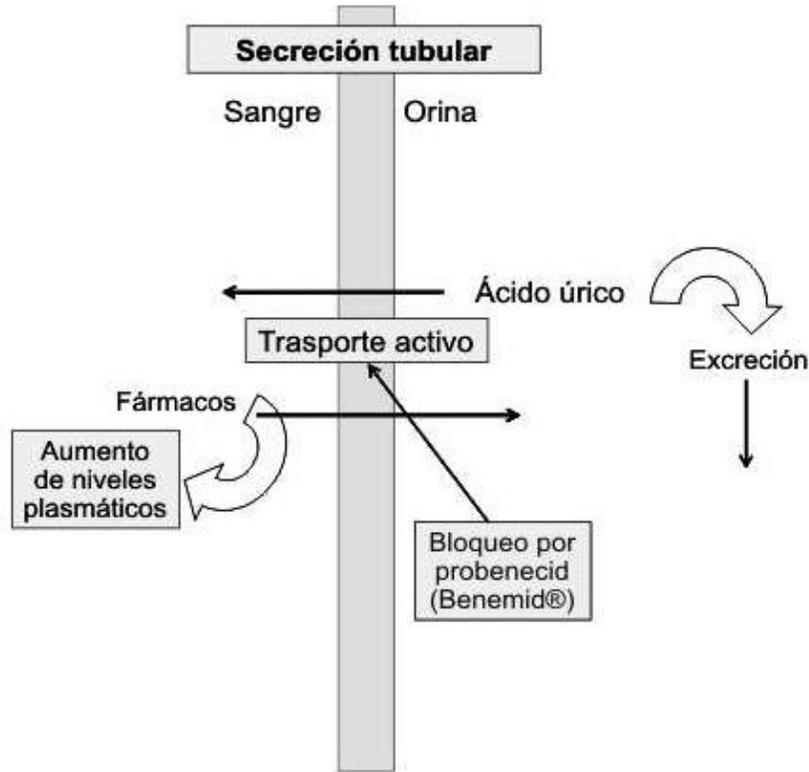
Como se vió en el capítulo de farmacocinética, es posible modificar la reabsorción de los fármacos modificando el pH urinario, y modificar la secreción tubular de fármacos y de sustancias endógenas (ácido úrico), saturando el sistema de transporte activo tubular.



La acidificación urinaria se puede lograr suministrando vitamina C, y la alcalinización, suministrando bicarbonato de sodio.

El transporte activo es saturado por el probenecid, el resultado es que el ácido úrico no se reabsorbe y disminuirán las concentraciones plasmáticas.

Esta misma saturación del transporte activo impedirá la excreción de muchos fármacos.



### Fármacos que afectan el control hormonal del riñón

Dos hormonas controlan la función renal, la **antidiurética** (ADH), que modula la excreción de agua, su aumento retiene líquidos y su disminución aumentará la diuresis (diabetes insípida). La **aldosterona**, hormona mineral-corticoide producida en la glándula suprarrenal, retiene sodio y de manera indirecta, agua. El bloqueo de la aldosterona tendrá efecto diurético.

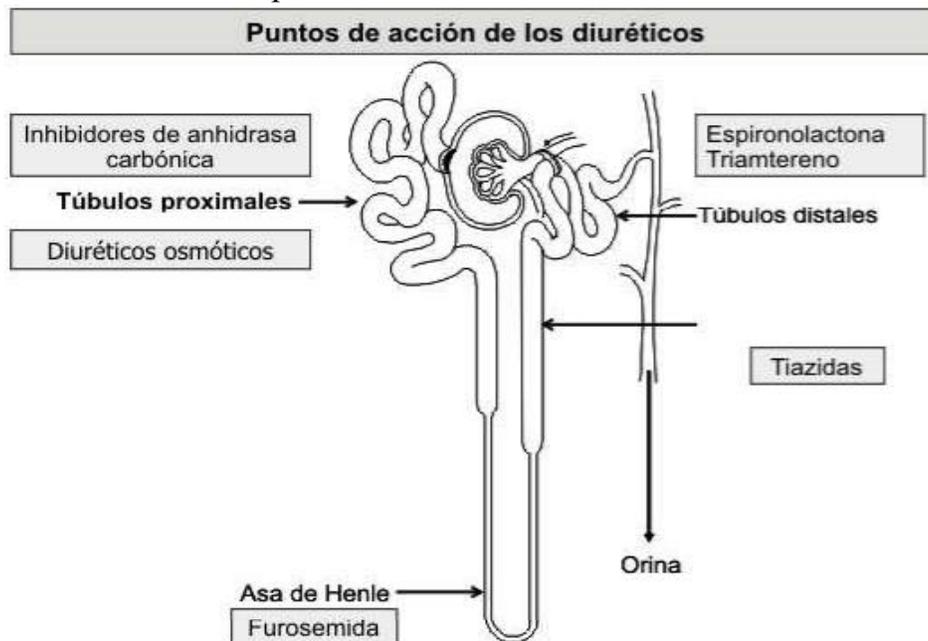
ACCIONES HORMONALES Y FARMACOLOGÍA RENAL
<b>Hormona antidiurética (ADH) (Vasopresina®)</b> Se utiliza en el tratamiento de la diabetes insípida.
<b>Aldosterona</b> Su aumento causará retención de sodio y de líquidos. <b>Esteroides</b>  Su bloqueo causará diuresis <b>Espironolactona (Aldactone®)</b> <b>Eplerenona (Inspra®)</b>

### Diuréticos

Los diuréticos tienen cuatro usos comunes:

- Disminución de hipervolemia.
- Reducción de edemas.
- Disminución de hipertensión arterial.
- Eliminación de tóxicos.

Existen varios tipos de diuréticos:

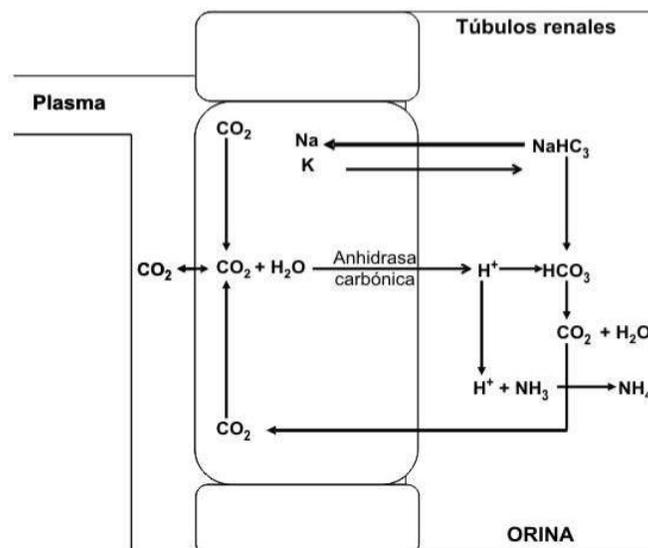


### Osmóticos

- Se filtran libremente.
- No se reabsorben y su excreción arrastra agua.
- No hay pérdida de electrolitos.
- Pueden disminuir edema cerebral.  
Manitol (Osmorin®, Osmotrol®)

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

- Aumentan excreción de Na.
- Útiles para disminuir volumen del LCR y para disminuir presión intraocular.  
Acetazolamida (Diamox®, Glaucomed®).



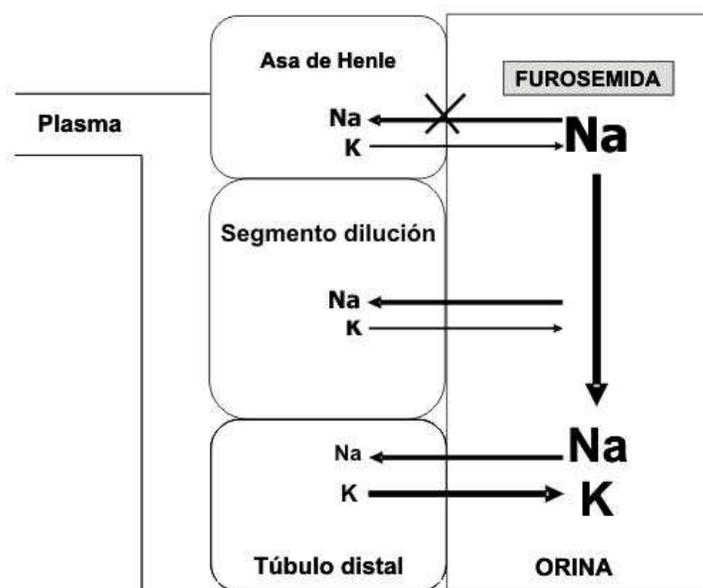
Al bloquearse la anhidrasa carbónica, disminuirá la oferta de H<sup>+</sup> y disminuirá el intercambio con Na. Este sodio en el túbulo arrastrará agua.

### Diuréticos del asa

- Furosemida (Lasix®)
- Ácido etacrínico (Edecrin®)
- Bumetanida

La **furosemida** es la más usada y sus características son:

- Es muy potente.
- Se utiliza oral (40 mg), e.v. o i.m. (20 mg).
- Su efecto inicia muy rápido (2' e.v., 30' oral).
- Más utilizada para el manejo de edemas.
- Poco utilizada en el tratamiento de hipertensión arterial.
- Aumenta la excreción de Na, Cl y K.
- Aumenta la excreción de calcio.
- Eleva la uricemia.
- Puede causar hiperglicemia.

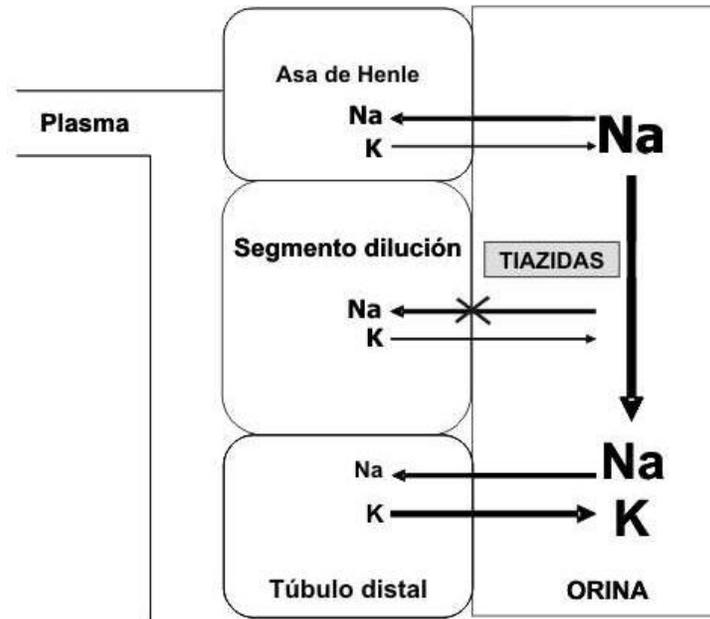


### Tiazidas y afines

- Hidroclorotiazida (HCTZ)
- Clortalidona (Higroton®)
- Indapamida (NatriliX®, Diurex®)

La hidroclorotiazida es el más utilizado de todos los fármacos diuréticos existentes:

- La potencia es intermedia, menos que la furosemida, pero mayor que otros diuréticos.
- Su efecto es notorio en aproximadamente una hora después de una dosis oral.



- Usados especialmente en tratamiento inicial de la hipertensión arterial.
- Disminuyen la presión arterial máximo en 30 mmHg.
- Aumentan la excreción de Na, Cl y K.
- Disminuyen la excreción de calcio.
- Elevan la uricemia.
- Causan hiperglicemia.
- Dosis usual: 25-100 mg/día.

### Diuréticos retenedores de potasio

Por bloquear la reabsorción de sodio en el túbulo distal, su potencia diurética es baja, pero al bloquear el gran intercambio con potasio que allí se presenta, la consecuencia es una disminución de la excreción de este ion y un aumento plasmático (hiperpotasemia).

Son de dos tipos:

- **Antagonistas de la aldosterona.**  
Espironolactona (Aldactone®, Kespirona®)  
Eplerenona (Inspra®)
- **No antagonistas de aldosterona**  
Triamtereno  
Amiloride

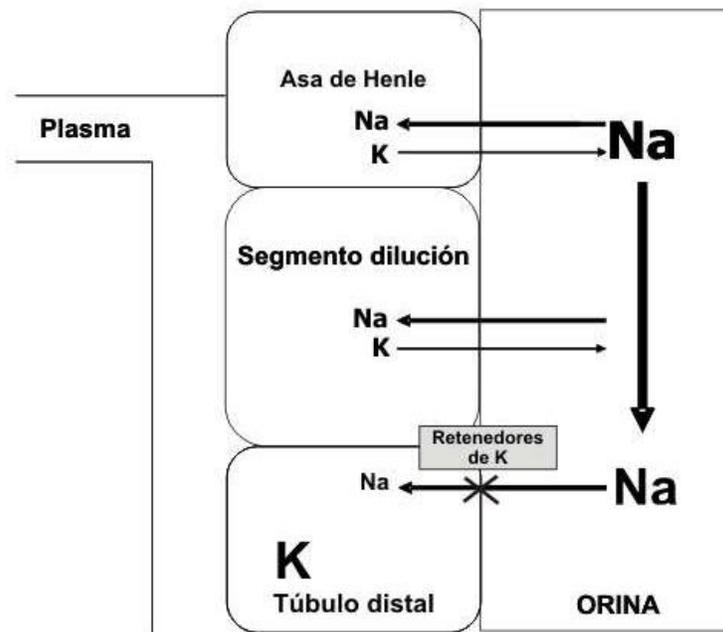
Por su poca potencia diurética y antihipertensiva, es frecuente que se usen combinados con otros diuréticos o con otros antihipertensivos.

No causan hiperuricemia ni hiperglicemia, pero debe vigilarse la hiperpotasemia.

## Medicamentos y falla renal

La dosificación de los medicamentos debe ajustarse de manera muy estricta en personas con falla renal pues la vida media de los fármacos aumentará, y la probabilidad de acumular metabolitos tóxicos y de efectos indeseables en general, también.

Este ajuste puede hacerse modificando la dosis del fármaco, el intervalo de administración o utilizando medidas de función renal para calcular la dosis más adecuada (nomogramas).



## 18

## Farmacología cardiovascular en pocos latidos

### Antihipertensivos

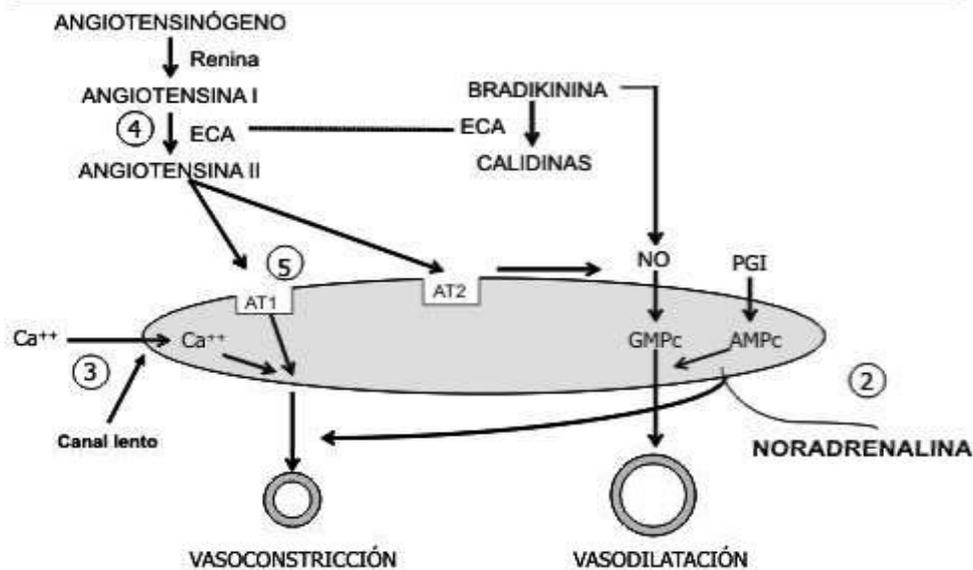
La principal enfermedad cardiovascular es la **hipertensión arterial (HTA)**. Alrededor del 15% de una población es hipertensa:

Presión sistólica	Presión diastólica	Categoría
Menos de 120	Menos de 80	Normal
120 - 139	80 - 89	Prehipertenso
140 - 159	90 - 99	Hipertenso estado 1
160 - 180	100 - 110	Hipertenso estado 2
Mayor 180	Mayor 110	Hipertenso severo

Los prehipertensos usualmente no requieren tratamiento farmacológico, solo deben cuidar sus hábitos de vida: disminuir el estrés, disminuir de peso, disminuir consumo de sal, abandonar el cigarrillo, etc.

Los hipertensos estado 1 y superiores deben controlarse con medicamentos. Existen cientos de tratamientos antihipertensivos, el uso de cada uno depende de las características de cada paciente y de la experiencia de cada médico.

#### Puntos de acción de medicamentos antihipertensivos



Estos tratamientos se clasifican así:

### Diuréticos

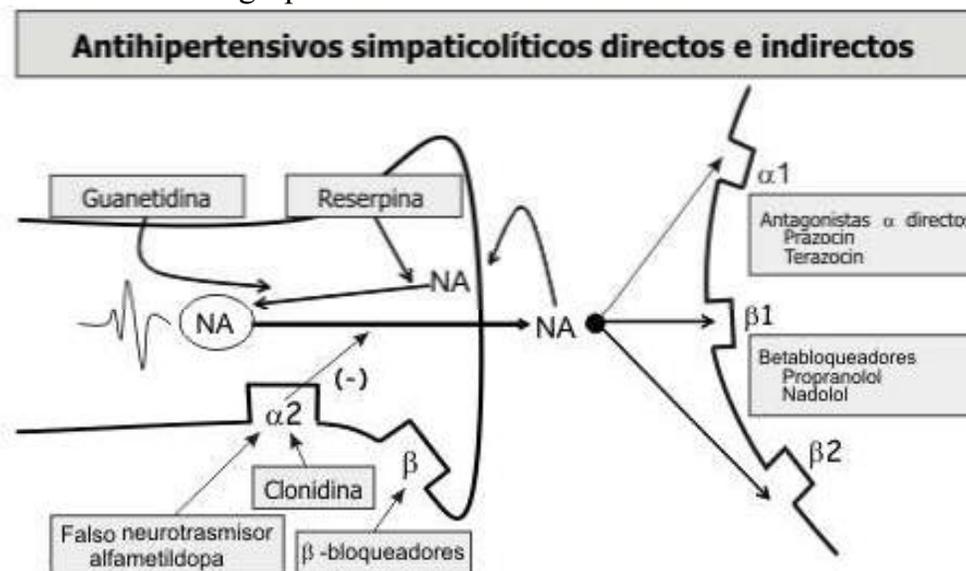
En muchos casos son la primera opción. Sólo son útiles en hipertensos leves (estado 1). Se sugiere darlos en la mañana para evitar que la producción de orina interfiera con el sueño nocturno.

Se conocen tres grupos:

- **Tiazidas.**
  - Hidroclorotiazida (HCTZ). Es la más utilizada.
  - Indapamida (Natrlix®)
- **Diuréticos del asa.**
  - Furosemida (Laxis®)
- **Ahorradores de potasio**
  - Espironolactona (Aldactone®, Kespirona®)
- **Diuréticos combinados**
  - Moduretic®: Hidroclorotiazida + Amiloride (diurético retenedor de potasio)

### Simpaticolíticos (2)

Son drogas que disminuyen la acción vasoconstrictora de la noradrenalina. Son de dos grupos:



- **Simpaticolíticos  $\alpha$ :** ya se usan muy poco por sus grandes efectos indeseables, especialmente sobre la actividad sexual.
  - Metildopa o Alfametildopa
  - Clonidina (Catapresan®)
  - Prazocin (Minipres®)

- **Simpaticolíticos  $\beta$  o  $\beta$ -bloqueadores.** Todavía en uso, aunque ya no tanto en hipertensión. También tienen fuertes efectos indeseables, por ejemplo, pueden causar broncoespasmo.
  - Propranolol (Artensol®, Inderal®)
  - Metoprolol (Betaloc®, Beloc®)
  - Bisoprolol (Concor®)
  - Nadolol (Corgard®)
  - Carvedilol (Dilatrend®, Vasodyl®)
  - Atenolol (Plenacort®)
  - Sotalol (Sotacor®)

Existen  $\beta$ -bloqueadores que además tienen acción bloqueadora  $\alpha$ :

- Labetalol (Trandate®)
- Carvedilol (Dilatrend®)

Y recientemente se está usando un  $\beta$ -bloqueador que además tiene efecto vasodilatador directo por inducir la producción de óxido nítrico por la pared endotelial:

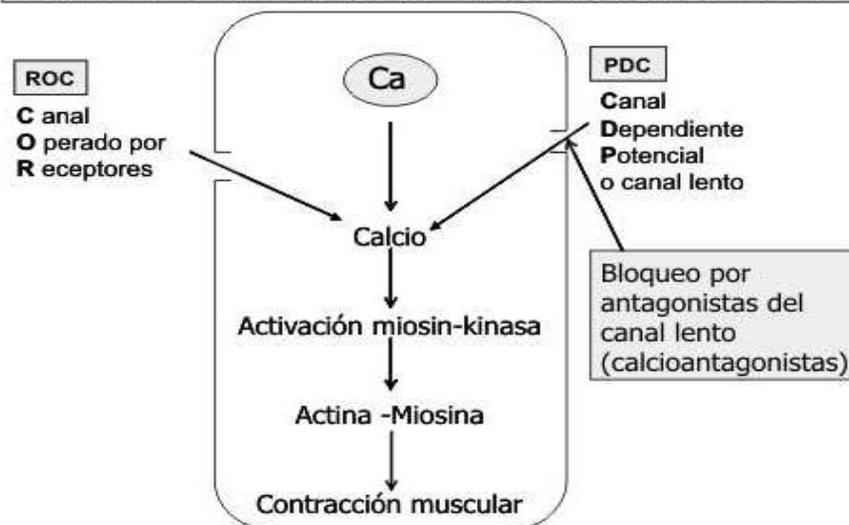
- Nebivolol (Nebilet®)

### Calcioantagonistas (3)

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, es mejor denominarlos antagonistas del canal lento de calcio, pues lo que hacen es impedir la entrada de calcio por el canal dependiente del potencial de acción (PDC). Este mecanismo disminuye la capacidad contráctil del músculo liso vascular y visceral, pero no la contracción del músculo estriado que posee grandes reservas de calcio intracelulares. Los antagonistas del canal lento de calcio también disminuyen la excitabilidad neuronal y por eso pueden tener efecto en el SNC y sobre la electrofisiología cardíaca.

No afectan el calcio de los huesos ni la calcemia.

#### Canales de calcio y bloqueo por calcioantagonistas



- En hipertensión su uso es moderado, aunque pueden ser drogas de elección en hipertensos con algunas otras enfermedades como asma y diabetes. Son efectivas y con pocos efectos indeseables.
- Evaluados por efectos cardiovasculares, podría decirse que existen cuatro grupos de calcioantagonistas:
  - Calcioantagonistas con buen efecto vasodilatador en grandes vasos y con una actividad sobre la electrofisiología cardiaca, disminuyen la conducción aurículo-ventricular. Serán útiles en hipertensión y en arritmias supraventriculares. Están contraindicados en hipertensos con bloqueos AV y su principal efecto indeseable es el estreñimiento. Se conocen también como **no dihidropiridínicos**
    - Verapamilo (Isoptin®)
    - Diltazem (Tilazem®)
    - Tiapamil
  - Calcioantagonistas con buen efecto vasodilatador en grandes vasos, pero con poca actividad sobre la electrofisiología cardiaca. Por efecto reflejo de la vasodilatación, causarán taquicardia. Por su estructura química se conocen como **dihidropiridínicos** Son muy útiles en hipertensión. Algunos calcioantagonistas de este tipo se usan para disminuir las contracciones uterinas en caso de amenaza de parto prematuro. Los efectos indeseables, además de la taquicardia, son sofocos, cefalea y edemas maleolares.
    - Amlodipino (Norvas®)
    - Isradipino (Dynacirc®)
    - Nifedipina (Adalat®)
    - Nitrendipina (Baypres®, Conetrin®)
    - Nisoldipino (Coronil®)
    - Lercanidipina (Zanidip®)
  - Calcioantagonistas con efecto vasodilatador solo sobre pequeños vasos. Son útiles en el tratamiento de vasoconstricciones periféricas tipo enfermedad de Raynaud y para mejorar la circulación cerebral. Se usan en el control del vértigo y en la primera fase de la migraña (fase de vasoconstricción). No se usan en el tratamiento de la hipertensión. Con su uso se ha comunicado aumento de peso, somnolencia y casos de extrapiramidalismo.

Flunarizina (Sibelium®, Dinegal®)

Cinnarazina (Stugeron®)

Nimodipino (Nimotop®)

- Calcioantagonistas con poco efecto vascular. Se usan para disminuir contracción del músculo liso intestinal y ureteral.

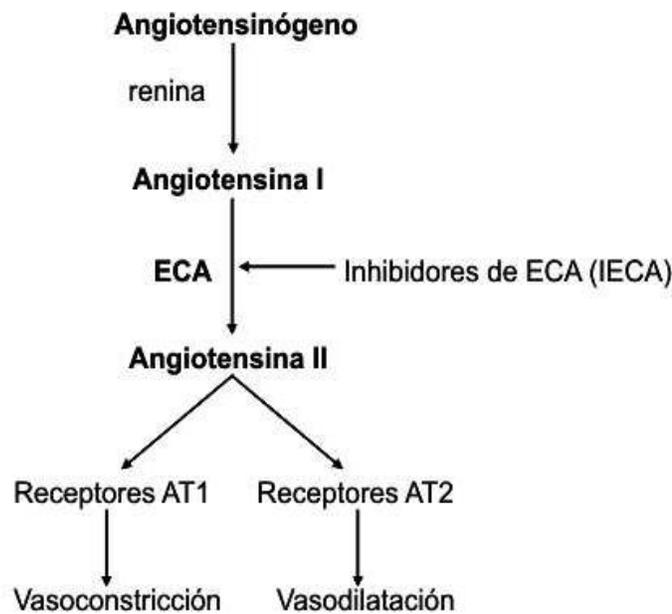
Pinaverio (Dicetel®)

Otilenio (Spamomen®)

### Inhibidores de la ECA (4)

- Son los antihipertensivos más utilizados en este momento. La angiotensina, además de tener efectos vasoconstrictores directos, aumenta aldosterona que retiene sodio. El bloqueo de la formación de angiotensina disminuirá entonces la resistencia periférica y la retención de sodio.

#### Bloqueo de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)



Captopril (Capoten®)

Enalapril (Renitec®)

Lisinopril (Lisipril®)

Quinapril (Acupril®)

Cilazapril (Inhibace®)

Benazepril (Lotensin®)

Fosinopril (Monopril®)

Ramipril (Tritace®)

Trandolopril (Gopten®)

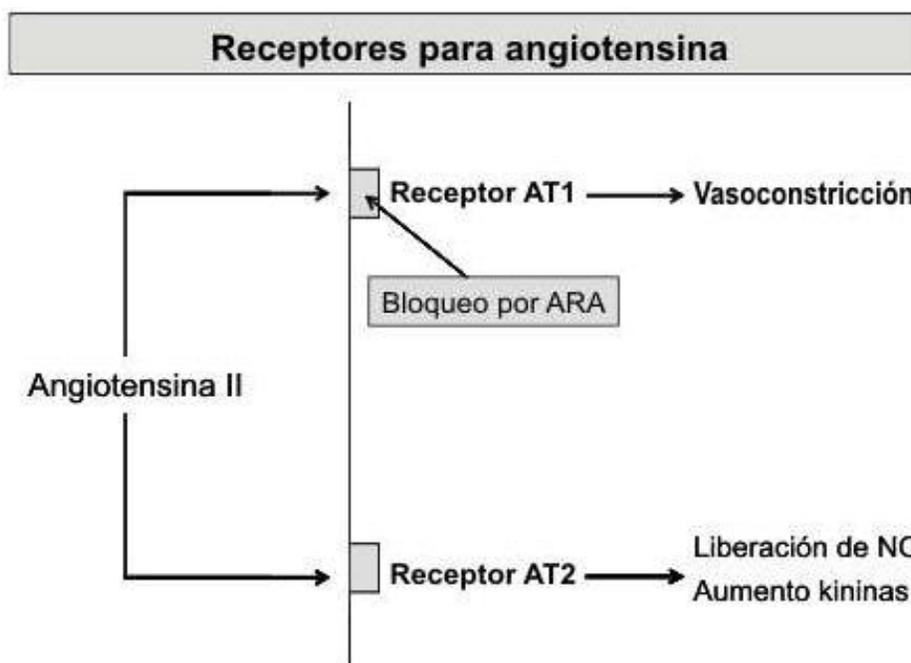
Perindopril (Coversyl®)

El efecto indeseable más frecuente es la aparición de tos, desencadenada porque la inhibición de ECA origina aumento de la bradicinina pulmonar. Debe ocurrir además hiperpotasemia.

### **Bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) (5)**

Al igual que los I-ECA, disminuyen la acción de la angiotensina, pero en este caso no es impidiendo su formación (como lo hacen los I-ECA), sino bloqueando su receptor vasoconstrictor.

Valsartán (Diovan®)  
 Irbesartán (Aprovel®)  
 Losartán (Cozaar®, Satoren®, Aralox®)  
 Telmisartán (Micardis®, Pritoral®)  
 Candesartán (Atacand®, Blopress®)  
 Eprosartan (Tevetan®)  
 Olmesartan (Benicar®, Olmetec®)



### **Inhibidores de la renina (6)**

Existe evidencia de que los  $\beta$ -bloqueadores, la metildopa y la clonidina, bloqueen la renina, pero su efecto es considerado secundario.

El aliskireno (Rasilez®, Tekturna®) es considerado el primer inhibidor directo de la renina.

### **Otros antihipertensivos**

Existen otros antihipertensivos de uso muy especializado, por ejemplo para usar en pacientes agudamente hipertensos (crisis, urgencias o emergencias hipertensivas).

Medicamentos en crisis hipertensivas			
Fármaco	Dosis	Dosis	Tiempo de acción
Nitroprusiato de sodio (Nipride®)	Amp 50 mg	0.25-5 mcg/kg/min	Inmediato
Fentolamina	Amp 5 mg	5 mg	1 - 2 minutos
Metoprolol	Amp 5 mg	2.5 mg c/2min hasta 10-15mg	5 - 10 minutos
Labetalol	Amp 200 mg	20 mg en 2 min Infusión 2 mg/min	5 - 10 minutos
Hidralazina	Amp 20 mg	10-20 mg c/6h	10 minutos
Fenoldopam Vasodilatador directo Agonista DA1	Amp 5 mg	0.1-0.6 mcg/kg min	1 - 2 minutos

- En muchos casos se requiere dar dos o más antihipertensivos a un paciente. Lo más frecuente es la combinación de un diurético con alguno de otro grupo, por esa razón es frecuente encontrar combinaciones como:

Irbesartan + HCTZ (Coaprovel®)  
 Losartan + HCTZ (Hyzaar®, Satoren H®)  
 Candesartan + HCTZ (Atacand plus®)  
 Telmisartan + HCTZ (Micardis plus®)  
 Valsartan + HCTZ (Valsaprex-H®, Valtar-H®)  
 Quinapril + HCTZ (Acuretic®)  
 Enalapril + HCTZ (Vaseretic®)  
 Trandolapril + Verapamilo (Tarka®)  
 Propranolol + HCTZ (Artensol-H®)  
 Bisoprolol + HCTZ (Ziac®)  
 Amlodipino + HCTZ (Amdipin-H®)

#### Para recordar en el tratamiento farmacológico de la HTA

- Las tiazidas disminuyen la desmineralización en osteoporosis.
- Los  $\beta$ -bloqueadores controlan taquiarritmias.
- Los calcioantagonistas previenen vasoconstricción periférica.
- Las tiazidas deben evitarse en gotosos.
- Los  $\beta$ -bloqueadores deben evitarse en asma y enfermedades restrictivas pulmonares.
- Los IECAS y ARA están contraindicados en embarazo.

## Vasopresores

En muy pocas ocasiones se requieren vasopresores. Los medicamentos que se usan son la vasopresina y algunos simpaticomiméticos  $\alpha$ :

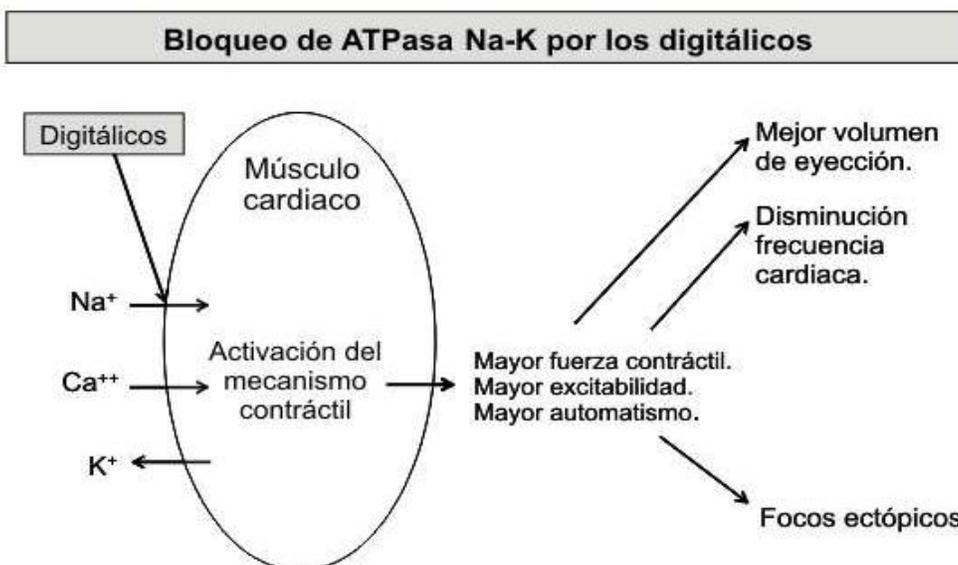
Fentetramina (Alzaten®)  
 Etilfrina (Effortil®)

## Inotrópicos

Otra enfermedad cardiovascular es la llamada Insuficiencia cardiaca o Falla cardiaca. En ocasiones también calificada como Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC). En este caso, el corazón falla en su bombeo, el bombeo es insuficiente. **Los fármacos que hacen más eficiente el bombeo cardiaco son denominados inotrópicos**, aunque es muy frecuente llamarlos digitálicos, en honor a la digital, la primera droga de este tipo que existió.

## Digitálicos

La digital y sus derivados, digoxina, digitoxina y  $\beta$ -metildigoxina (Lanitolop®), bloquean la ATPasa Na-K, lo que permite mayor ingreso de calcio al músculo cardiaco y aumento de la capacidad contráctil, mayor excitabilidad y mayor automatismo:



### Características de los derivados de la digital

Inotropismo positivo	La fuerza de contracción aumenta. El volumen minuto aumenta.
Cronotropismo negativo	Disminuye la frecuencia cardiaca
Batmotropismo positivo	Aumenta la excitabilidad Aumenta la automaticidad
Dromotropismo negativo	La velocidad de conducción disminuye
La digitoxina se absorbe mejor por vía oral.	
La digoxina se excreta por vía renal.	
La digitoxina se excreta por vía hepática.	
El tratamiento inicial se denomina <i>digitalización</i>	
El margen de seguridad es muy bajo.	
La intoxicación es muy frecuente.	
La hipopotasemia favorece la intoxicación.	

Manifestaciones de la toxicología digitalica

Decreimiento de la CC	Taquicardia paroxística	bloqueo
bradicardia sinusal	visión de colores	noche
miopías	miomas	Ceguera
insomnio	Confusión	Fatiga
olor abdominal	visión borrosa	diplopía
arrigo	Fibrilación auricular	Fibrilación ventricular
	Convulsiones	

Manejo de la intoxicación digitalica

Suspender digital
Anticuerpos F <sub>ab</sub> digibin
Corregir hipopotasemia
Suero de magnesio

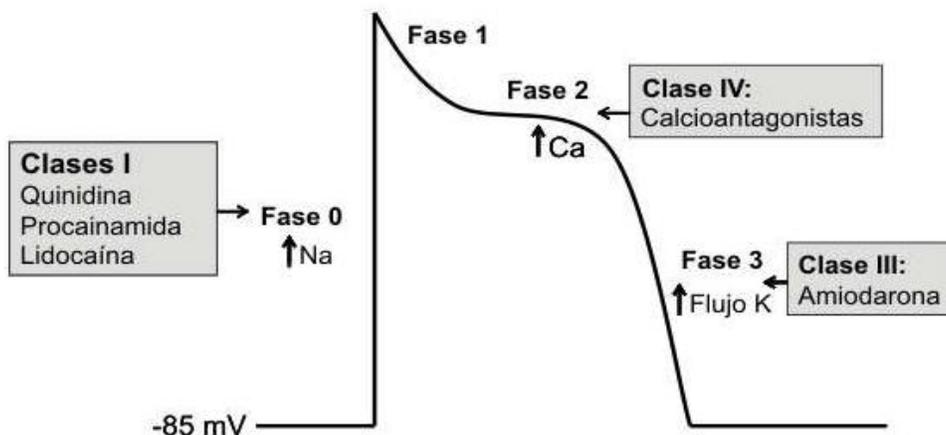
Al presentarse en el tratamiento de la CC

nitroglicerasoilacores	Nitroglicerina Dinitrato de isosorbide Nitroprusiato de Na
CC	
inhibidores de los canales de calcio	Amrinona (Inacor®, Corotrope®, Inacor® Milrinona (Primacor®) Vesnarinona
nitroglicerasoilacores directos	Hidralazina (Apresolina®) Nicorandil
bloqueadores adrenérgicos	
Calcioantagonistas	
Simpaticomiméticos inotrópicos	Dobutamina (Dobutrex®, Cardiopal®) Ibopamina (Escandine®)
Calciosensibilizantes	Levosimendan (Simdax®, Daxim®)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentan la sensibilidad del músculo cardíaco al calcio.</li> <li>Activan canales de potasio sensibles a ATP.</li> <li>Aumentan la contractibilidad sin aumentar la demanda miocárdica de oxígeno.</li> </ul>	

## Arritmias cardiacas

Los antiarrítmicos se clasifican así:

### Acción de algunos antiarrítmicos sobre el potencial de acción



Antiarrítmicos Clase a	
Quinidina (Quinidurina®) Procainamida (Pronestyl®) Disopiramida (Dicorantyl®)	Bloquean el canal de Na. Disminuyen velocidad de conducción AV. Se usan en arritmias supraventriculares.
Antiarrítmicos Clase b	
Lidocaína (Xilocaina®) Fenitoína (Epamin®) Mexiletine (Mexitil®) Tocainide (Tonocard®)	Bloquean el canal de Na. Deprimen focos ectópicos. Prolongan períodos refractarios. Se usan en arritmias ventriculares.
Antiarrítmicos Clase c	
Propafenona (Rytmonorm®) Indecainide (Decabid®) Encainide Flecainide Morcizine	Bloquean el canal de Na. Prolongan período refractario haz de His. Se usan en arritmias ventriculares.
Antiarrítmicos Clase d	
Propranolol (Inderal®, Artensol®) Esmolol (Brevibloc®) Metropolol (Lopresor®)	Betabloqueadores Disminuyen velocidad de conducción AV. Se usan en taquicardias supraventriculares.
Antiarrítmicos Clase e	
Bretilio (Bretylol®) Amiodarona (Arycor®, Cordarone®) Dronedarona ((Multaq®) Sotalol (Sotacor®)	Reducen velocidad de conducción ventricular. Bloquean la conductancia al potasio de la fase 3 Se usan en taquicardias ventriculares y también para mantener ritmo sinusal
Antiarrítmicos Clase f	
Verapamilo (Isoptin®) Diltiazem (Tilazem®)	Son calcioantagonistas (Bloqueo canales L). Disminuyen velocidad de conducción AV. Se usan en arritmias supraventriculares.
Otros antiarrítmicos	
Morcizina (Ethmozina®) Digoxina (Lanicor®) Isoproterenol (Isuprel®)	Adenosina (Adenocord®) Atropina Adrenalina

□n concre ð □

- La quinidina y la procainamida son los antiarrítmicos supraventriculares más importantes.
- La lidocaína y la amiodarona son los antiarrítmicos ventriculares más importantes.

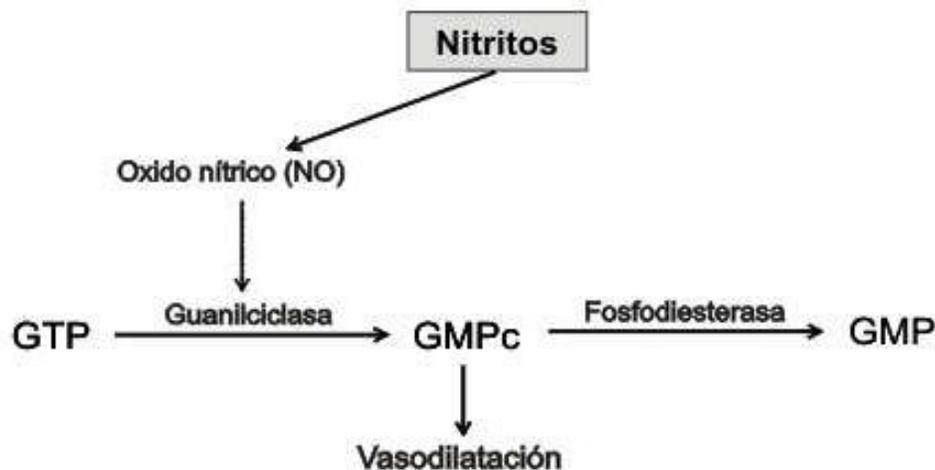
## Vasodilatadores

Existen cuatro tipos diferentes de vasodilatadores: coronarios, periféricos, cerebrales y peneanos.

## Angina de pecho

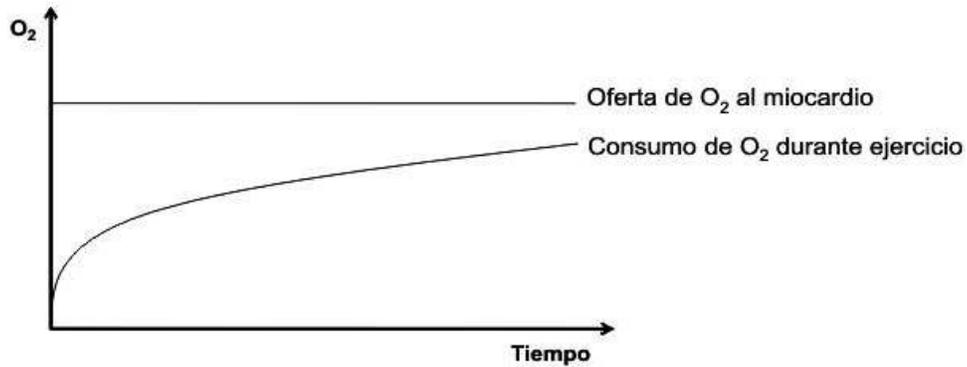
En el control de la angina de pecho se usan:

- **Nitritos y nitratos**  
Estimulan al acción del óxido nítrico endógeno con importante y rápido efecto vasodilatador coronario.
  - Nitroglicerina (Nitrodisc®).
  - Mononitrato de isosorbide (Concordil®, Monis®, Cardolol®).
  - Dinitrato de isosorbide (Isordil®, Isocord®).

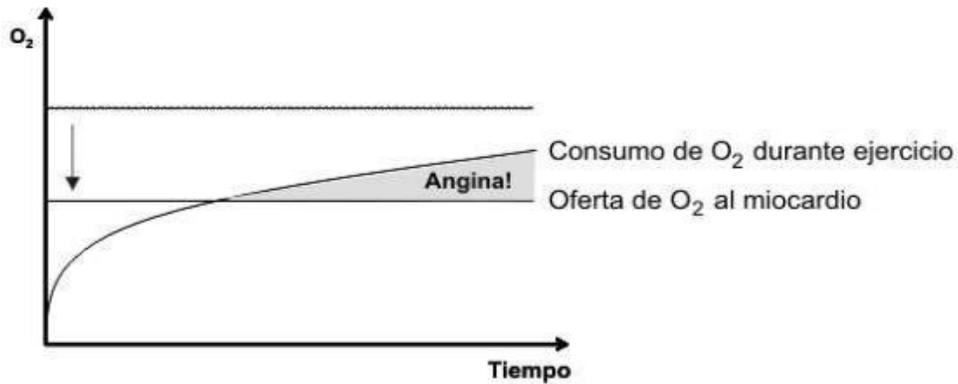


- **Betabloqueadores**  
No son exactamente vasodilatadores coronarios, pero son un buen tratamiento de la angina de pecho porque disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio:

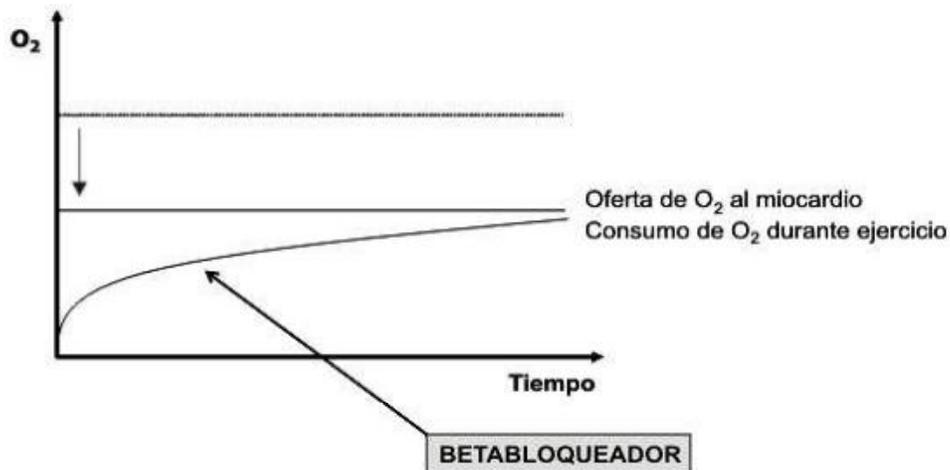
**Oferta de oxígeno en un corazón normal:**



**Disminución de la oferta de oxígeno en un corazón con insuficiencia coronaria, ocurrirá angina:**



**Los  $\beta$ -bloqueadores disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio, con lo cual la oferta se vuelve suficiente:**



© CATORSE SCS. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la parte preventiva del infarto del miocardio se utilizan antitrombóticos (aspirina) y en el manejo agudo de la emergencia se utilizan trombolíticos.

Para protección del daño isquémico en el miocardio se está usando **trimetazidina** (Vastarel®). No tiene efectos hemodinámicos, inhibe oxidación de ácidos grasos, activa oxidación de glucosa y la convierte

en fuente de producción de ATP durante la isquemia, hay reducción de la acidosis y aumento de ATP, generando una protección de la célula miocárdica.

### **Vasodilatadores periféricos**

Su uso y sus efectos son muy controvertidos:

- Antiadrenérgicos alfa
  - Fentolamina
  - Fenoxibenzamina
  
- Estimulantes beta-adrenérgicos
  - Orciprenalina (Alupent®)
  
- Relajantes de la musculatura vascular.
  - Derivados opioides
    - \* Papaverina (Papaverol®)
  - Calcioantagonistas
    - \* Flunarizina (Sibelium®, Dinegal®)
  
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 3.
  - Cilostazol (Cilostal)
  - Recientemente se está utilizando en claudicación intermitente, su acción sobre la fosfodiesterasa 3 le concede además efecto antiplaquetario.

En el tratamiento de la insuficiencia venosa periférica (venas varicosas) se usan:

- Diosmina (Daflon®, Venacur®)
- Tribenósido (Glyvenol®)
- Castaña de indias o aescina (Vaes®, Vasoton®, Venastat®, Venostasin®)
- Rutósida (Venoruton®)
- Hidrosmina (Venosmil®)

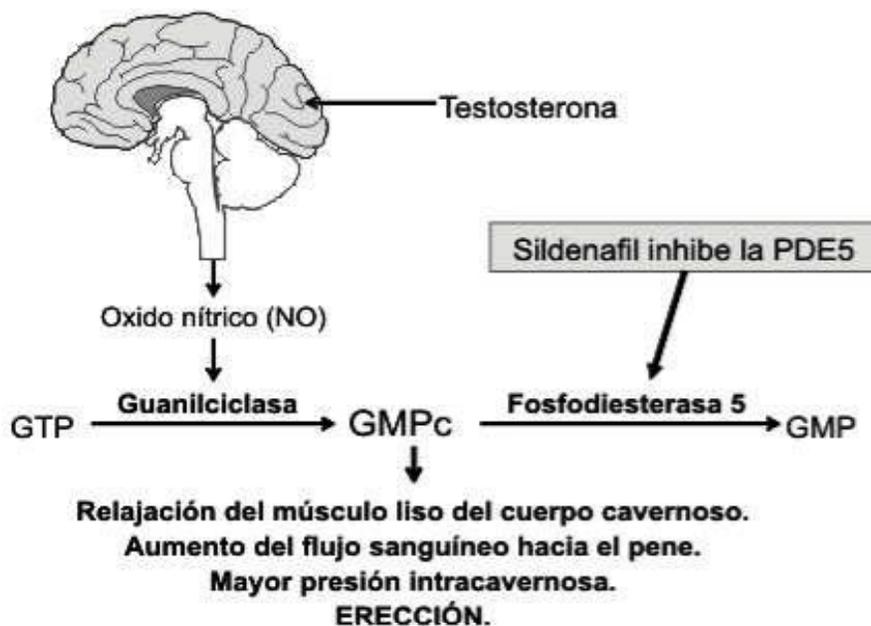
### Vasodilatadores cerebrales

Los únicos fármacos con un relativo efecto vasodilatador cerebral son los calcioantagonistas.

- Flunarizina (Sibelium®, Dinegal®)
- Cinnarizina (Stugeron®)
- Nimodipina (Nimotop®)

### Vasodilatadores peneanos

Son los fármacos de mayor crecimiento en la presente década. Actúan potencializando al GMPc:



#### Actualmente se usan:

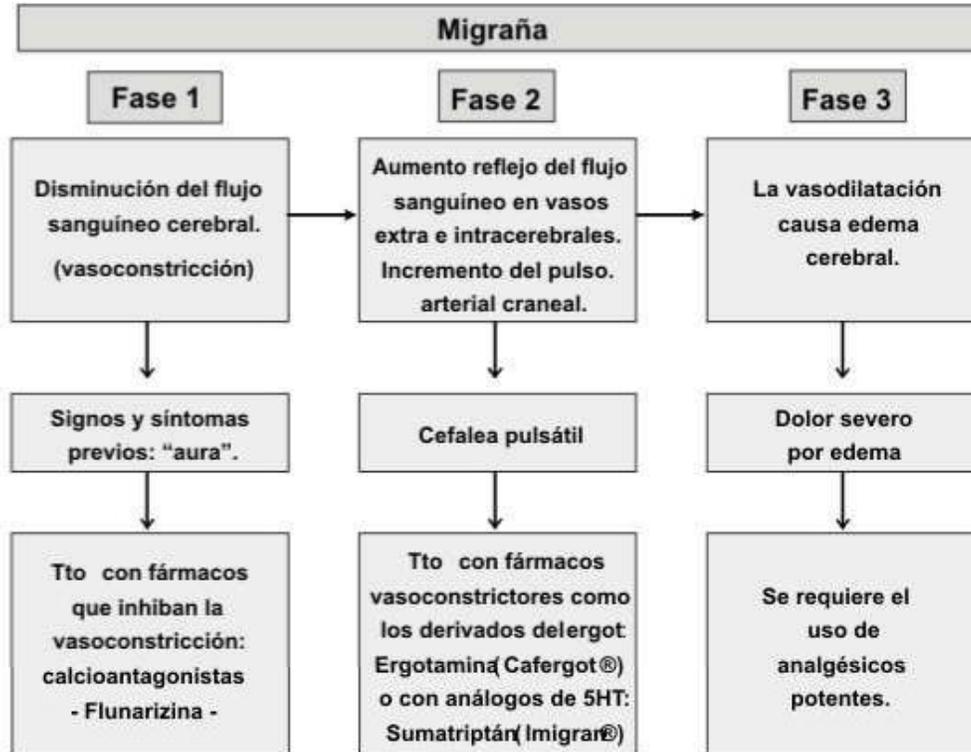
- Sildenafil (Viagra®, Eroxin®, Erilin®, entre otros.).
- Tadalafilo (Cialis®)
- Vardenafilo (Levitra®)

#### Otros fármacos útiles en disfunción eréctil son:

- Bloqueadores adrenérgicos alfa.
  - Fentolamina (Vasomax®)
- Vasodilatadores derivados del opio.
  - Papaverina
- Prostaglandinas vasodilatadoras (E1).
  - Alprostadil (Caverject®)

### Antijaquecosos

La jaqueca es una cefalea de origen vascular cuyas manifestaciones clínicas se identifican en tres fases:



- **Calcioantagonistas:**
  - Flunarizina (Sibelium®, Dinegal®)
- **Derivados del ergot:**
  - Ergotamina + cafeína (Cafergot®)
- **Análogos de 5HT**
  - Sumatriptán (Imigran®, Calmigran®, Migragesin®)
  - Naratriptán (Naramig®)
  - Zolmitriptán (Zomig®)
  - Rizatriptán
  - Eletriptán
  - Amlotriptán
- **Analgésicos potentes**
  - Acetaminofeno + codeína (Winadine®)
  - Diproina + cafeína + isomethepteno (Neosaldina®)
  - Tramadol + acetaminofeno (Zaldiar®)
  - Hidrocodona + acetaminofeno (Sinalgen®)



# 19

## Farmacología respiratoria

Muchos fármacos afectan la vía respiratoria y la función pulmonar, en este capítulo se estudian cuatro tipos de fármacos:

- Antitusivos
- Expectorantes
- Mucolíticos
- Broncodilatadores

### Antitusivos

La tos es un mecanismo de defensa pulmonar y no debe ser abolido totalmente. Lo que más necesita un paciente con tos es agua que le permita una mejor movilización de secreciones, no en vano casi todos los tratamientos para la tos son líquidos.

Dos grupos farmacológicos tienen importante efecto antitusivo:

### Antihistamínicos H1

- Clorfeniramina (Polaramine®)
- Difenhidramina (Benadryl®)
- Prometazina (Fenergán®)

Los antihistamínicos H1 no son muy recomendables como antitusivos, pues su acción es leve y se realiza a nivel central, mientras que a nivel local su acción colateral anticolinérgica disminuye las secreciones bronquiales, cuando ellos se administran es necesario una buena hidratación del paciente.

### Opioides

- Codeína
- Dextrometorfan (Benylin®)
- Oxolamina (Uniplus®)
- Clobutinol (Silomat®)
- Dihidrocodeína (Paracodina®)
- Zipeprol (Zipertos®)

Algunas sustancias, anestésicos locales o demulcentes (p.ej., acacia), son antitusivos de acción local (pastillas Vick®), pero su efectividad deja mucho que pensar.

Los antitusivos sólo se utilizan en casos de tos seca que interfiera de manera importante la calidad de vida. En tos húmeda los antitusivos empeoran el cuadro pulmonar. Los más utilizados como antitusivos son la paracodina y el dextrometorfán. Tienen poco potencial adictivo.

## Expectorantes

Los expectorantes son sustancias que aumentan las secreciones bronquiales y las hacen menos viscosas, facilitando su excreción.

Los llamados **expectorantes reflejos** como el **guayacolato de glicerilo** (Robitussin®), el cloruro de amonio, la ipecacuana y el yoduro de potasio, irritan la mucosa gástrica, y esta irritación origina un reflejo vagal (colinérgico) que aumenta la secreción de las glándulas bronquiales. La ipeca además tiene gran efecto emético.

Los **expectorantes de acción directa** como la esencia de trementina, de terpena, de eucalipto, de anís y el bálsamo de tolú, estimulan directamente la secreción bronquial, son sustancias de uso tradicional y forman parte de nuestra medicina ancestral.

## Mucolíticos

Los mucolíticos son fármacos capaces de hacer más fluido el mucus, facilitando así su expulsión. Actúan disminuyendo la tensión superficial y emulsionando las secreciones, se licúa el mucus.

- Ambroxol (Mucosalvan®)
- Acebrofilina (Brismucol®)
- N-acetilcisteína (Fluimucil®, Aflux®)
- Bromhexina (Bisolvon®)
- S-carboximetilcisteína (Mucosina®)
- Carbocisteína lisinato (Fluifort®)

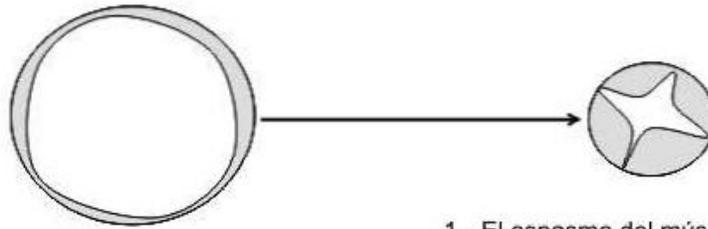
Muchos de los productos comerciales mencionados combinan antitusivos y expectorantes con mucolíticos. El tratamiento de la hipersecreción bronquial debe ir acompañado de hidratación, drenaje postural y una adecuada terapia respiratoria.

## Broncodilatadores

Los broncodilatadores son los fármacos más importantes de la farmacología respiratoria, especialmente por su utilidad en el tratamiento del asma.

Los antihistamínicos H1 tienen poco uso en el asma porque en el evento alérgico desencadenado actúa no sólo la histamina (acción rápida), sino también otras sustancias como los leucotrienos (sustancias de reacción lenta). El cromolin sodio y el ketotifeno son bloqueadores de la secreción de histamina por el mastocito. Cuando ocurre el ataque asmático ya la histamina se ha secretado, por lo cual, el cromolin sodio y el ketotifeno son inútiles. Estos fármacos son útiles en la prevención en aquellos pacientes donde se ha identificado el alérgeno.

**En la broncoconstricción se dan dos alteraciones fisiopatológicas:**

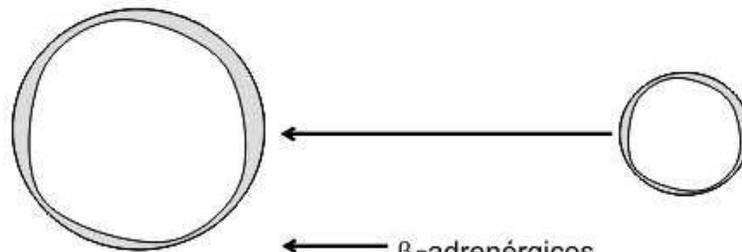


BRONQUIO NORMAL

1. El espasmo del músculo liso.
2. El edema del tejido bronquial.

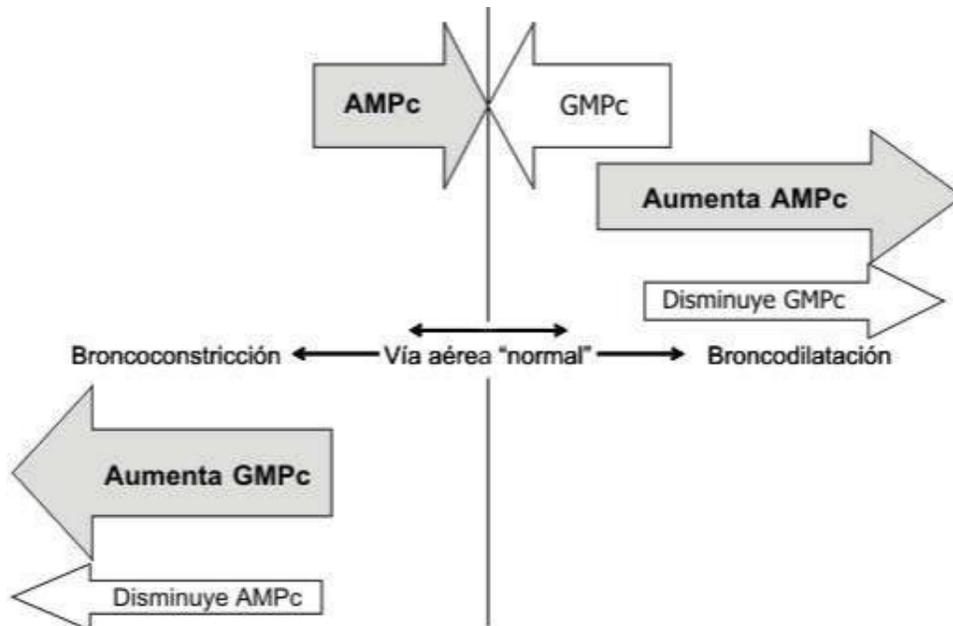
Por lo cual, los tratamientos estarán dirigidos a antagonizar estos dos efectos:

**1. Tratamientos dirigidos a disminuir el espasmo del músculo liso**



- ← β-adrenérgicos
- ← Xantinas
- ← Parasimpaticolíticos

La broncodilatación puede lograrse por acciones simpaticomiméticas β o por acciones parasimpaticolíticas.

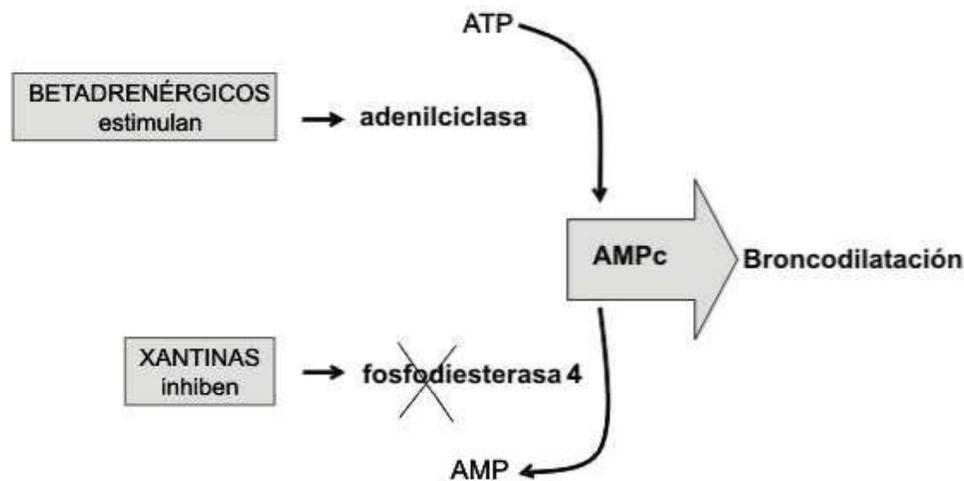


Quiere esto decir que al dar un β-adrenérgico como fenoterol o clenbuterol, se estimula la producción de AMPc que modula la relajación

del músculo bronquial, pero si se da un anticolinérgico como ipratropio, se bloquea la formación de GMPc y predominará la acción modulada por el AMPc.

Los  $\beta$ -bloqueadores, causan broncoconstricción porque disminuyen el AMPc, algunos AINE pueden desencadenar también ataques de disnea porque al inhibir síntesis de prostaglandinas rompen el equilibrio AMPc frente a GMPc.

Otro hecho importante es la acción de las fosfodiesterasas, que disminuyen la concentración de AMPc. Un inhibidor de las fosfodiesterasas como las xantinas, contribuirán a mantener un efecto broncodilatador.



### $\beta$ -adrenérgicos

Los  $\beta$ -adrenérgicos son los broncodilatadores más importantes. Estimulan la adenilciclase aumentando la síntesis endógena de AMPc.

- Adrenalina (Pinadrina®)
- Salbutamol (Ventilan®)
- Fenoterol (Berotec®)
- Terbutalina (Bricanyl®)
- Formoterol (Foradil®, Foradil®)
- Salmeterol (Serevent®)
- Tulobuterol (Bremax®)
- Clenbuterol (Spiropent®)

Se dan por vía inhalatoria, vía oral, vía endovenosa o vía subcutánea; la adrenalina se da subcutánea y en bajas dosis para lograr su acción  $\beta$ -adrenérgica. El efecto indeseable del uso de  $\beta$ -adrenérgicos en estos casos es la taquicardia.

## Xantinas

Bloquean la fosfodiesterasa 4 (PDE4) aumentando la vida media del AMPc endógeno. Además, estimulan los receptores de adenosina, especialmente a nivel cardíaco (taquicardia) y cerebral (estimulación).

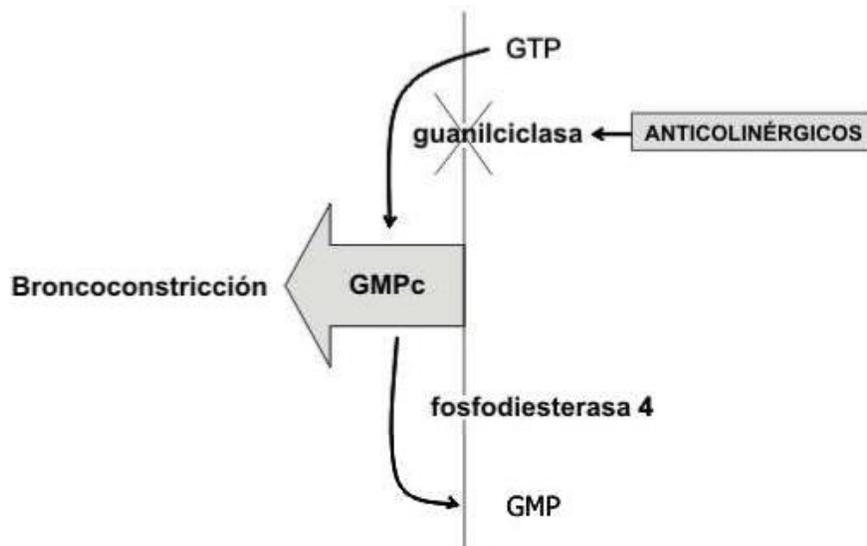
La cafeína (café), la teofilina (te) y la teobromina (cacao, mate) son las xantinas base, pero como fármacos se usan:

- Aminofilina
- Teofilina (Quibran®, Teoelixir®)
- Doxofilina (Puroxan®)

La cafeína (Cafnea®) se utiliza como estimulante respiratorio en recién nacidos prematuros con apnea.

## Anticolinérgicos

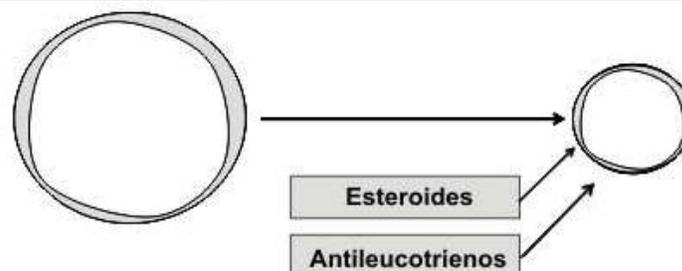
Los parasimpaticolíticos actúan disminuyendo el GMPc endógeno:



Se usan por vía inhalatoria:

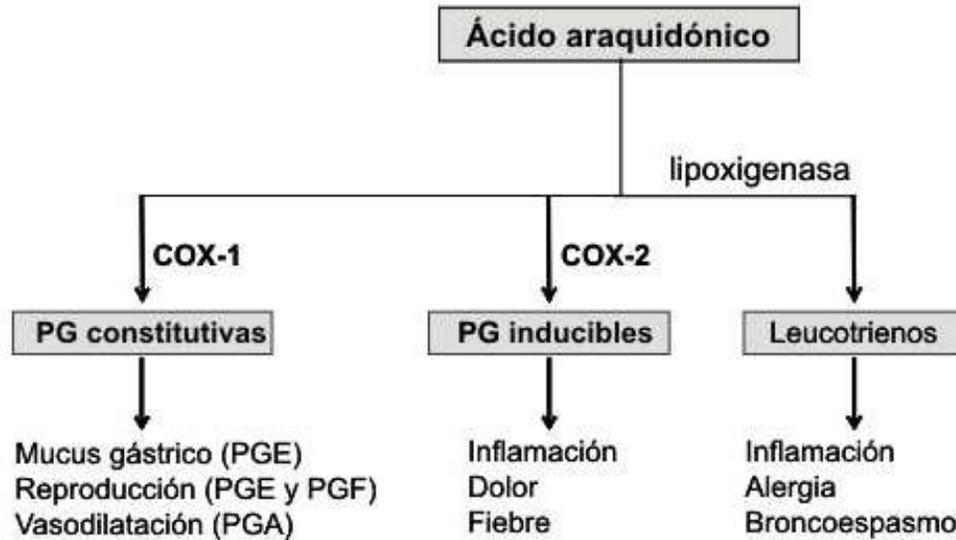
- Ipratropio (Atrovent®)
- Tiotropio (Spiriva®, Tiamar®)

### 2. Tratamientos dirigidos a disminuir el edema del tejido bronquial.



## Esteroides

Los corticoesteroides ejercen un magnífico efecto antiinflamatorio a nivel bronquial, inhiben toda la cascada del ácido araquidónico de tal forma que se disminuye la biosíntesis de prostaglandinas (constitutivas e inducidas) y leucotrienos. Además, disminuyen la respuesta alérgica donde intervenga la histamina.



Para disminuir los efectos sistémicos se prefiere la administración por vía inhalatoria, pero en casos agudos puede requerirse la vía endovenosa.

Los corticoesteroides utilizados por vía inhalatoria son:

- Beclometasona (Beclovent®, Bronconox®)
- Budesonida (Clebudan®, Pulmicort®, Timalar®)
- Fluticasona (Flixotide®, Flovent®, Novex®)
- Ciclosonide (Alvesco®)

## Antileucotrienos

Los leucotrienos son mediadores potentes de la inflamación y del broncoespasmo. Aumentan la permeabilidad endotelial, conduciendo a edema de las vías aéreas y aumento de la secreción de moco con consecuente obstrucción. Los mastocitos producen leucotrienos después de la activación por alérgenos específicos.

Los agentes antileucotrienos existentes bloquean selectivamente los efectos inflamatorios, bloqueando los receptores cisteinil-leucotrieno (CysLT).

- Zafirlukast (Accolate®)
- Montelukast (Singulair®)
- Pranlukast (Azlaire®)

### Terapia combinada

La terapia combinada es muy frecuente para el control del paciente asmático. Se busca combinar efectos de drogas que actúen por diferentes mecanismos. Para uso inhalatorio por ejemplo, es posible obtener las siguientes combinaciones comerciales:

#### $\beta$ -adrenérgico + anticolinérgico

- Fenoterol + Ipratropio (Berodual®)
- Salbutamol + Ipratropio (Combivent®)

#### $\beta$ -adrenérgico + esteroide

- Salbutamol + Beclometasona (Hazmalar®)
- Salmeterol + Fluticasona (Seretide®)
- Formoterol + Budesonida (Symbicort®)

Para uso por vía oral existen muchas otras combinaciones fijas e individualizadas.

El omalizumab (Xolair®) es un anticuerpo monoclonal que bloquea la IgE inhibiendo liberación de autacoides e impidiendo el episodio asmático.

### Farmacología de la hipertensión pulmonar

La administración de digoxina, a corto plazo, produce un incremento leve en el gasto cardíaco y una reducción significativa de los niveles circulantes de noradrenalina. Su uso se encuentra justificado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a fibrilación auricular.

La prostaciclina (PGI) producida en el endotelio tiene actividad vasodilatadora, antiagregante plaquetaria y antiproliferativa del músculo liso vascular. En pacientes con hipertensión pulmonar se observa deficiencia en la síntesis de PGI, de PGI-sintetasa y aumento de la degradación de PGI. Por esta razón se han usado los análogos de la PGI en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En la actualidad existen tres fármacos: epoprostenol, iloprost y treprostínil.

El ambrisentan (Letairis®) es un antagonista del receptor de endotelina (ET1) usado en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar primaria, como otros compuestos del mismo grupo, puede causar daño hepático.

El GMPc es el principal mediador de la relajación del músculo liso endotelial y de alta actividad antiproliferativa, y medicamentos como el sildenafil, (Viagra®) que inhiben la PDE5, impidiendo la degradación del GMPc, se han usado en el manejo de la hipertensión pulmonar.



## 20

# Antimicrobianos

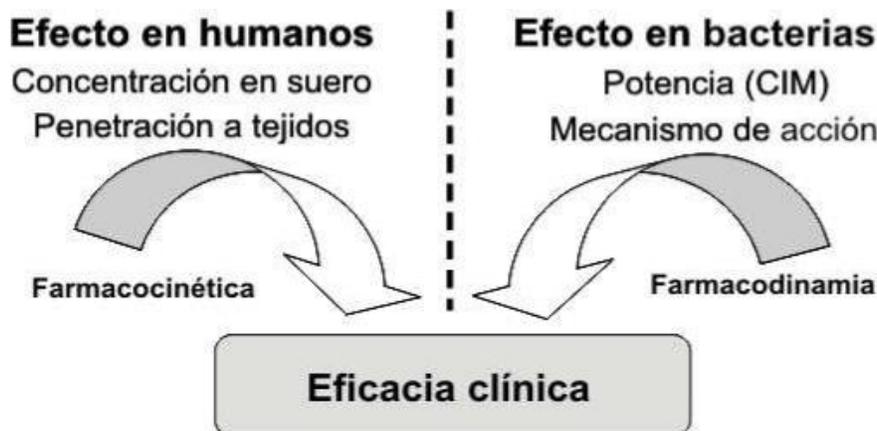
Una infección ocurre cuando nuestros mecanismos de defensa son insuficientes o incapaces de detener la entrada de un microorganismo agresor. Por eso, las infecciones son más comunes en personas inmunodeprimidas como los pacientes con sida o en personas que tengan otra enfermedad, desnutrición, heridas, estados posquirúrgicos o postraumáticos, que demandan gran trabajo para los sistemas de defensa.

Las infecciones, en cualquier órgano, pueden ser causadas por cuatro tipos de microorganismos: **bacterias, virus, hongos y parásitos.**

Un fármaco que se use contra las infecciones se denomina antimicrobiano o antibiótico, si es específicamente contra bacterias lo llamaremos antibacteriano, contra virus antiviral, contra hongos son los antimicóticos o fungicidas y contra los parásitos serán antiparasitarios.

El tratamiento antinfecioso debe ser lo más preciso posible. No se deben dar antibióticos al azar.

En el caso de antimicrobianos es importante tener en cuenta que la farmacocinética describe lo que el cuerpo hace con el antibiótico, y la farmacodinamia describe lo que el antibiótico hace con el microorganismo.



### Antibacterianos

Cuando el resultado de la acción del antibiótico es la muerte directa de la bacteria, se dice que el antibiótico es **bactericida**. Pero el antibiótico puede detener el desarrollo y proliferación de la bacteria, permitiendo la acción más eficaz de los mecanismos de defensa del huésped, en este caso se dice que el antibiótico es **bacteriostático**.

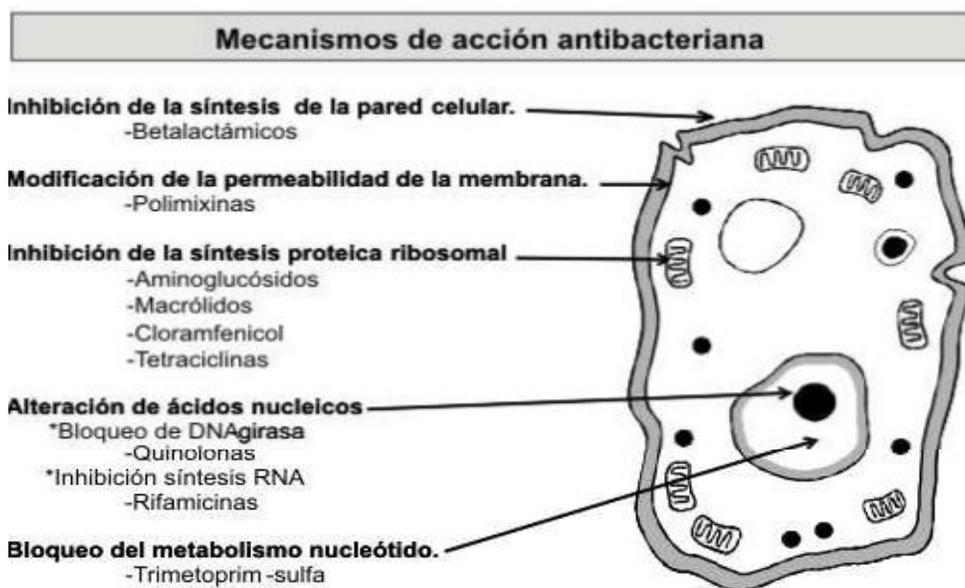
Un antibacteriano debe ser lo más específico posible, eso es lo ideal, que solo ataque la bacteria que queremos destruir. Eso se conoce como **antibiótico de espectro reducido**. Usualmente son antibióticos de espectro reducido aquellos que solo atacan bacterias grampositivas o solo ataquen bacterias gramnegativas.

Pero en muchas ocasiones, o no se identifica el sitio de la infección, o no se logra identificar la bacteria atacante, o no hay posibilidades de laboratorio, entonces se debe acudir a **antibióticos de amplio espectro**, esto quiere decir, antibióticos que atacan muchas bacterias grampositivas y gramnegativas.

### Antibióticos cuya acción depende de la concentración o del tiempo

- **Antibióticos concentración-dependientes**
  - Aumentan su capacidad de destrucción bacteriana si se aumenta la concentración plasmática.
  - Esto permite que se administren con menor frecuencia y a altas dosis.
  - Se aplica a antibióticos que poseen un efecto postantibiótico importante.
    - \* **Ejemplo:** aminoglucósidos
- **Antibióticos tiempo-dependientes**
  - Lo más importante es el tiempo que las concentraciones del antibiótico se encuentren por encima de la CIM.
  - En este grupo, lo determinante no es alcanzar altas concentraciones, sino mantenerse por encima de la CIM.
  - Esta es la respuesta típica de las penicilinas, por ello es fundamental un adecuado intervalo entre dosis.

### Mecanismos de acción antibacteriana



## Resistencia bacteriana

Ahora las infecciones son más resistentes a los tratamientos, debido a muchos factores, entre ellos, los más importantes son:

- Cuando se hace un mal diagnóstico de una afección.
- Cuando las dosis no son precisas y los tratamientos son incompletos.
- La automedicación.
- Combinar 2 o 3 antibióticos al tiempo, con la intención de que actúen más rápido
- Cuando se toman antibacterianos para enfermedades virales.

Estos aspectos han traído muchas consecuencias negativas para la salud, entre ellas la que se denomina **resistencia a los antibióticos**, que quiere decir que las infecciones ya no pueden ser tratadas por los mismos antibióticos y se debe acudir a antibióticos cada vez más potentes, más costosos y con mayores riesgos.

Existen varios mecanismos de resistencia bacteriana:

- **Intrínseca**

Es decir, resistencia natural de la bacteria a un determinado antibiótico. Se denomina también sensibilidad de la bacteria.

- **Adquirida**

- Enzimas que inactivan el antibiótico.
  - \* Penicilinasas o Betalactamasas
- Alteración del punto de fijación antibiótico-bacteria.
  - \* Bacterias modifican el punto de fijación a los amino-glucósidos.
- Reducción de la captación del antibiótico.
  - \* Bacterias que alteran la permeabilidad a las tetraciclinas.
- Aparición de cambios en las vías metabólicas bacterianas.
  - \* Modificación de enzimas en la vía del folato vuelve las bacterias resistentes al trimetoprim-sulfa.

## Causas de una mala respuesta antibacteriana

1. No es una infección bacteriana.
2. La bacteria cultivada no es la causante de la infección.
3. La bacteria infectante no es sensible al antibiótico utilizado.
4. El antibiótico no llega en concentraciones adecuadas al sitio de la infección:
  - Infecciones urinarias.
  - Hueso.
  - Vesícula biliar.

- Meninges.
  - Próstata.
  - Ojo.
5. Es necesario un tratamiento quirúrgico.
    - Drenaje de pus.
    - Desbridación de tejidos necróticos.
    - Extracción de cuerpos extraños.
  6. Modificaciones de la farmacocinética
    - Modificación de la absorción
      - \* Uso simultáneo de otros fármacos
      - \* Cirugías gastrointestinales previas
    - Modificaciones del transporte del fármaco por estados hipo o hiperprotéicos.
    - Modificaciones de la distribución del fármaco por disminución de volumen.
    - Aumento de la excreción renal por suministro elevado de líquidos parenterales.
  7. Enfermedades que afecten la farmacocinética:
    - Diabetes mellitus.
    - Diabetes insípida.
    - Insuficiencia renal.
    - Falla hepática.
  8. Factores del fármaco.:
    - Dosis inadecuada.
    - Vía de administración incorrecta.
    - Intervalo de administración.
    - Mala calidad del producto.
    - Productos falsificados.
  9. Respuesta inmune inadecuada.
    - Sida.
  10. Otra causa de fiebre:
    - Pirógenos
    - Alergias

### **Profilaxis antibiótica**

- Se utiliza este término profilaxis cuando el paciente no tiene antecedentes de infección y se inicia un tratamiento con antibióticos para evitarle la aparición posterior de una infección.
- Pueden estar indicados si existe alta posibilidad de que la resistencia natural del individuo no sea suficiente para detener la invasión bacteriana que resulta de un procedimiento quirúrgico o en aquellos casos donde los inconvenientes de una infección superen los peligros de la profilaxis.

- Prevención verdadera de infección:
  - Prevención de recaídas de fiebre reumática
  - Prevención en expuestos a tuberculosis
- Prevención de infecciones secundarias en personas afectadas de enfermedades crónicas graves.
  - Extracciones dentales en diabéticos o en personas con lesiones valvulares que conlleven riesgo de endocarditis. Prevención de exacerbaciones agudas en enfermos broncopulmonares crónicos expuestos a cambios climáticos.
- Profilaxis quirúrgica, en pacientes a los cuales se les realizan intervenciones quirúrgicas de alto riesgo.

### **Terapia múltiple**

- Se justifica la combinación de antimicrobianos en los siguientes casos:
  - Tratamiento de infecciones mixtas.
  - Infecciones severas sin identificación de germen.
  - Prevención de infecciones sobreañadidas.
  - Prevención de resistencia bacteriana.
  - Disminución de efectos indeseables en terapias largas.
  - Se encuentra comprobada sinergia.

### **Características de los antibacterianos más utilizados:**

#### **Betalactámicos**

- Existen dos grandes grupos:
  - Penicilinas
  - Cefalosporinas
- Existe hipersensibilidad cruzada entre todas las sustancias betalactámicas.
- Pueden ser sales sódicas o potásicas.
  - Un millón de unidades (U) de penicilina potásica contiene aproximadamente 1.7 mEq de potasio.
  - Un millón de unidades (U) de penicilina sódica contiene aproximadamente 2 mEq de sodio.

El mecanismo de acción de los  $\beta$ -lactámicos es inhibir la síntesis de peptidoglucanos que dan estabilidad mecánica rígida a la pared bacteriana.

Algunas bacterias producen  $\beta$ -lactamasa o penicilinas, enzima que rompe el anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas y la inactiva. Entre las bacterias productoras de penicilinas, se destaca el estafilococo dorado, el *Hemophilus influenzae*, el gonococo y los bacilos entéricos gramnegativos.

- **Penicilinas.** Continúan siendo los antibióticos más importantes. Son muy seguros, los efectos indeseables son muy pocos, excepto en personas hipersensibles. Se usan especialmente para contrarrestar infecciones causadas por bacterias grampositivas, especialmente infecciones del sistema respiratorio, amigdalitis, faringitis, neumonía, bronco-neumonía, infecciones de la piel y otras.

\* **Penicilina G.** Espectro reducido, no se absorbe por vía oral y es destruida por la penicilinasas.

--Penicilina cristalina (Cristapen®, Pisacilina®).

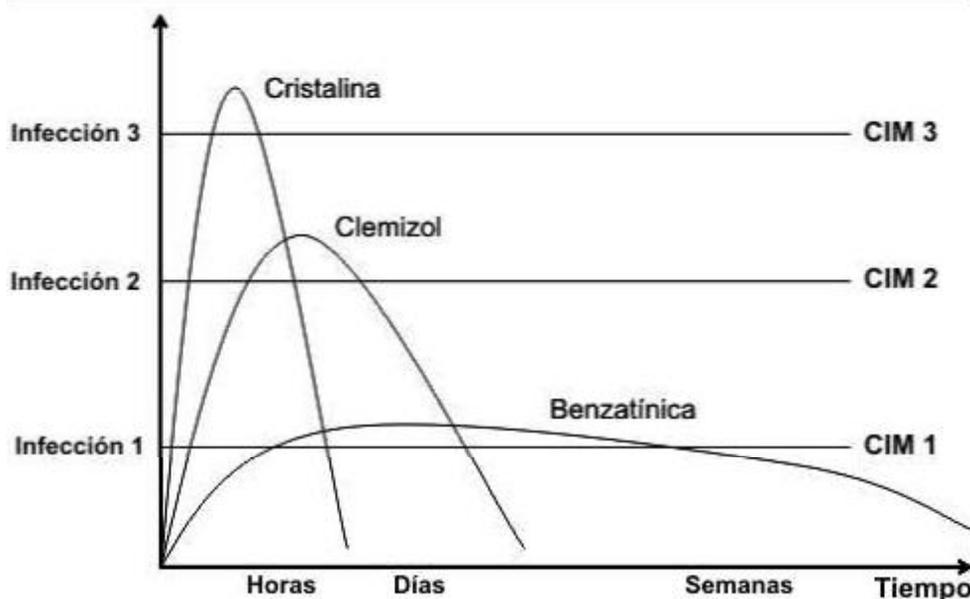
--Penicilina procaínica (Lutecilina®).

--Penicilina clemizol (Allerpén®, Clemimed®).

--Penicilina benzatínica (Benzetacil®).

--Penicilina procaínica + cristalina (Despacilina Plus®).

Simulación del comportamiento cinético de los diferentes tipos de penicilina G



--**Penicilina V.** Espectro reducido, se absorbe por vía oral y es destruida por la penicilinasas.

Fenoximetilpenicilina (Pen Vee K®).

--**Penicilinas de amplio espectro.** Se absorben por vía oral y son destruidas por la penicilinasas.

Ampicilina (Binotal®).

Amoxicilina (Amoxal® Servamox®).

Ampicilina + sulbactam (Unasyn®, Curam®).

Amoxicilina + ácido clavulónico (Clavulin®).

--**Penicilinas contra estafilococo.** Espectro reducido, se absorben v.o. y no son destruidas por la penicilinasa.

Dicloxacilina (Diclocil®)  
Oxacilina (Prostafilina®)  
Meticilina

--**Penicilinas especiales**

Carbenicilina (Geopen®)  
Ticarcilina (Ticar®)  
Mezlocilina

--**Penicilinas con inhibidores de la betalactamasa**

Ampicilina + sulbactam (Unasyn®)  
Sultamicilina (Bactesul®)  
Amoxicilina + ácido clavulónico (Clavulin®)  
Piperacilina + tazobactam (Tazocin® )  
Ticarcilina + ácido clavulónico (Timetin®)

- **Cefalosporinas.** Son antibióticos usualmente de amplio espectro. Utilizadas cuando han fallado tratamientos más específicos. Por ser de la familia de las penicilinas, también es posible encontrar personas hipersensibles.

\* **Primera generación**

Cefalotina (Keflin®)  
Cefazolina (Cefacidal®)  
Cefradina (Veracefl®)  
Cefalexina (Keflex®, Ospexina®)  
Cefadroxil (Duracef®, Biodroxil®)  
Cefradina

\* **Segunda generación**

Cefuroxima (Zinacef®)  
Cefoxitina (Mefoxin®)  
Cefaclor (Ceclor®)  
Cefprozilo (Cefzil®, Procef®)  
Cefotetan (Cefotan®)  
Cefonicid (Monocid®)

\* **Tercera generación**

Cefaperazona (Cefobid®)  
Cefotaxima (Claforam®)  
Cefodizima (Modivid®)

Ceftibuten (Cilecef®)  
 Ceftazidime (Fortum®)  
 Ceftizoxima (Cefizox®)  
 Ceftriaxone (Rocefin®)  
 Moxalactam (Moxam®)  
 Cefixime (Suprax®, ilos®)  
 Cefdinir (Omnicef®)

\* **Cuarta generación**

Cefepima (Maxipime®)  
 Cefpiroma (Cefrom®)

\* **Cefalosporina + inhibidor de la betalactamasa**

Cefoperazona + sulbactam (Sulperazon®)

- **Monobactámicos.** Antibióticos para gérmenes resistentes a antibióticos comunes.

Aztreonam (Azactam®)

- **Carbapenems.** Antibióticos para gérmenes resistentes a antibióticos comunes.

Imipenen  
 Meropenem (Meronem®)  
 Ertapenem (Invanz®)

- **Carbacefem**

Loracarbef (Cefzil®)

## **Aminoglucósidos**

Excelentes antibióticos para combatir infecciones por gramnegativos como las infecciones urinarias. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica ribosomal (30S). Tienen como efectos indeseables que pueden afectar la audición y causar daño renal, por esta razón, no se recomienda su uso por períodos mayores a 15 días. No se absorben por vía oral, se administran regularmente por vía intramuscular y excepcionalmente en goteo endovenoso. Son muy comunes también en gotas oftálmicas y en preparaciones dermatológicas.

- Gentamicina (Garamacina®)
- Amicacina (Amikin®)
- Netilmicina (Netromicina®)
- Estreptomina
- Neomicina
- Tobramicina (Tobrex®)

## **Aminociclitol**

Antibiótico muy similar a los aminoglucósidos, recomendado especialmente para tratamiento de la gonorrea. Inhibe síntesis proteica ribosomal (30S). Se usa solo por vía intramuscular.

- Espectinomycin (Trobicin®)

## **Quinolonas**

Es el grupo de antibióticos más reciente. Excelente absorción por vía oral, de amplio espectro. Su mecanismo de acción es inhibir la enzima DNA-girasa (topoisomerasas bacterianas tipo 2 y 4) encargada de enroscar al DNA para su acomodación dentro del núcleo bacteriano. Las quinolonas deben administrarse con precaución en personas con antecedentes convulsivos pues inhiben efectos de GABA en SNC.

- **Primera generación**
  - Ácido nalidíxico (Wintomylon®)
- **Segunda generación**
  - Norfloxacin (Urogen®)
  - Ciprofloxacina (Cipro®)
  - Enoxacin (Comprecin®)
  - Pefloxacina (Peflacin®)
  - Ofloxacina (Floxstat®)
  - Levofloxacina (Tavanic®)
- **Tercera generación**
  - Esparfloxacina
  - Tosufloxacina
  - Gatifloxacina
  - Pazufloxacina
  - Grepafloxacina
- **Cuarta generación**
  - Trovafloxacina
  - Clinafloxacina
  - Moxifloxacina (Avelox®)

## **Macrólidos**

Son excelentes antibióticos de amplio espectro y de administración por vía oral. Inhiben síntesis proteica ribosomal (50S). Se utilizan mucho para remplazar a la penicilina en pacientes alérgicos, especialmente en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior y en infecciones

de la piel causadas por grampositivos. Recientemente se están usando mucho para la erradicación del *Helicobacter pylorii*. La incidencia de efectos indeseables es muy baja y limitada.

- Eritromicina (Pantomicina®)
- Azitromicina (Zitromax®, Binozyt®)
- Claritromicina (Klaricid®, Binoclar®)
- Miocamicina (Midecamin®)
- Roxitromicina (Rulid®)
- Rokitamicina (Tuross®)
- Telitromicina

La rifaximicina (Flonorm®) es derivado macrólido que no se absorbe por vía digestiva y se usa como antibacteriano intestinal.

### **Lincosamidas**

Es otro grupo de antibióticos recomendados para reemplazar la penicilina en pacientes alérgicos. La clindamicina es muy recomendada contra bacterias anaerobias, por esa razón es uno de los antibióticos más recetados por los odontólogos. Inhiben síntesis proteica ribosomal (50S). Espectro muy variable grampositivo. Uso v.o., i.m. y tópico. Pueden causar diarreas graves.

- Lincomicina (Lincocin®)
- Clindamicina (Dalacin C®, Damiclin®)
- Existe una presentación en óvulos vaginales (Infex®)

### **Rifamicinas**

Son antibióticos de espectro muy amplio, inhiben la síntesis del RNAm bacteriano.

- Rifamida (Rifocina®). Se usa solo tópicamente en spray.
- Rifampicina (Rifadin®, Rimactan®). Recomendada para el tratamiento de la tuberculosis y de la meningitis por meningococo. Se debe comunicar a los pacientes que tiñe la orina y las secreciones (el semen, por ejemplo) de rojo.

### **Tetraciclinas**

Inhiben síntesis proteica ribosomal (30S). Su amplio espectro incluye, además de bacterias grampositivas y gramnegativas, rickettsias y clamidias. Por ser de espectro tan amplio, las bacterias se vuelven fácilmente resistentes. Los dermatólogos las recomiendan mucho para el control del acné. Son útiles también en el control de algunas infecciones del subdesarrollo como cólera y brucelosis. No se recomienda usarlos en

menores de 14 años porque se depositan en el tejido óseo en crecimiento y lo deterioran.

- Tetraciclina (Ambramicina®).
- Doxiciclina (Vibramicina®).
- Minociclina (Minocin®).
- Oxitetraciclina (Terramicina®).
- Limeciclina (Tetralysal®).

La tigeciclina (Tygacil® - amp 50 mg) es un nuevo derivado de las tetraciclinas, indicado en infecciones ocasionadas por bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobias y atípicas, especialmente infecciones complicadas de piel, de tejidos blandos e intrabdominales.

### **Cloramfenicol**

Inhibe síntesis proteica ribosomal (50S), es un excelente antibiótico, de bajo costo, de amplio espectro para uso oral o parenteral, pero es muy poco utilizado porque en algunos pacientes puede causar anemia aplásica muy grave. A veces se usa para el tratamiento de la fiebre tifoidea.

### **Vancomicina**

Es un antibiótico de uso muy especializado, útil contra estafilococos resistentes.

Actúa inhibiendo el crecimiento de la pared bacteriana. Para uso endovenoso en infusión lenta solamente(1 hora), de lo contrario, su uso rápido endovenoso desencadena reacciones graves: hipotensión, disnea, dolor torácico y espasmos musculares.

### **Fosfomicina**

Es otro antibiótico que bloquea la síntesis de la pared bacteriana. Es un granulado que se utiliza por vía oral en infecciones urinarias en una dosis única de 3 gramos. Su nombre comercial es Monuril®.

### **Ramoplanina**

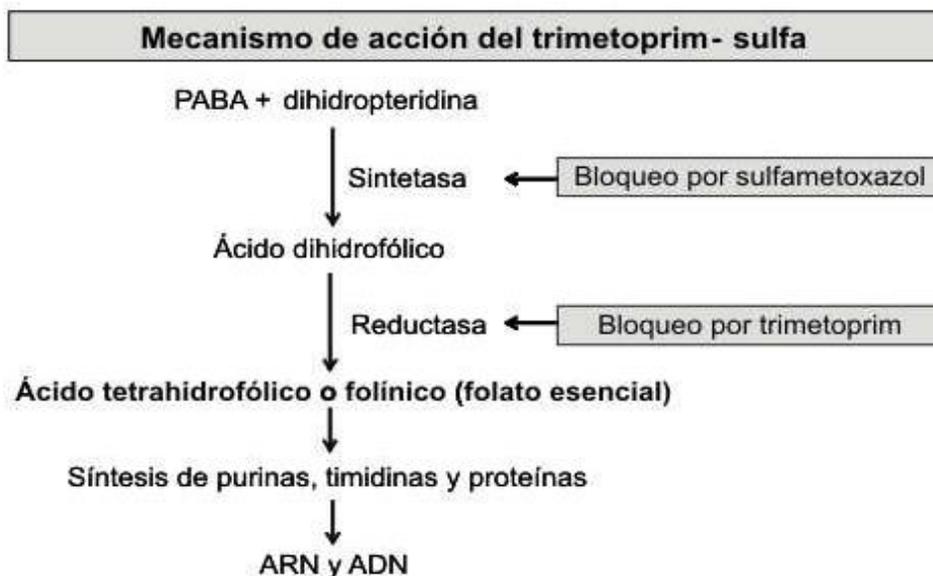
Es un nuevo antibiótico, también bloqueador de la síntesis de peptidoglicano.

### **Sulfonamidas**

Sulfamidas o simplemente sulfas. Fueron los primeros antibacterianos que existieron. Hoy en día solo se usa uno, el trimetoprim-sulfa. Son de amplio espectro y están especialmente indicados para ayudar a controlar infecciones bacterianas en el paciente inmunodeprimido, como en el caso del sida.

- Sulfametoxazol+Trimetoprim(Trimetoprimsulfa, Cotrimoxazol, Bactrim® y otras marcas)
- Sulfaplata®, usada para el control de infecciones en quemados.

El trimetoprim sulfa bloquea la síntesis de ácidos nucleicos en dos pasos:



## Antivirales

Un virus es un microorganismo mucho más pequeño que una bacteria y que una célula humana, se introduce en ella y a partir de ese momento la domina y le modifica su comportamiento.

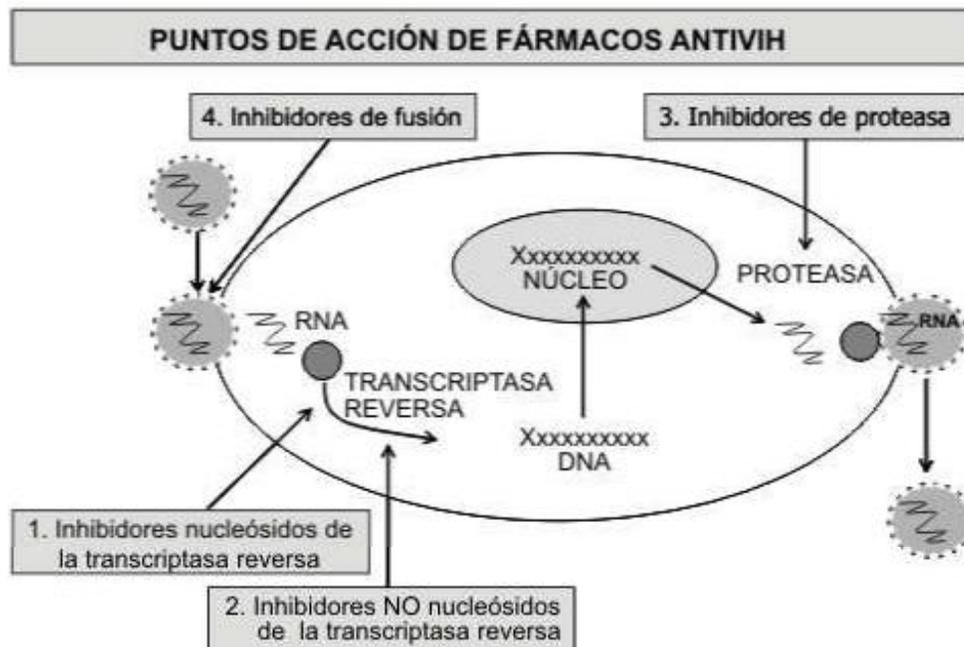
Las enfermedades virales no tienen tratamientos curativos. Son enfermedades virales entre otras: el herpes simple (VHS), el herpes zoster (VHZ), la varicela, la hepatitis, la gripa y la influenza, el dengue, la fiebre amarilla, el sarampión, las paperas (parotiditis) y el sida.

### Ante una infección viral solo existen tres posibilidades:

1. Tener los suficientes anticuerpos para evitar que la infección penetre. Esto se puede lograr por inmunidad natural apoyada por una adecuada nutrición o por inmunidad adquirida por formación de anticuerpos por estímulo de las **vacunas**.
2. Introducir en nuestro cuerpo anticuerpos ya hechos, obtenidos de animales o de otros humanos. Estos anticuerpos se denominan **inmunoglobulinas** y protegen durante poco tiempo. Se usan cuando nos exponemos bruscamente a la enfermedad, por ejemplo, un contacto directo con una persona en fase aguda de hepatitis B.
  - Gamainmune® -Útil para aumentar producción de anticuerpos en personas inmunodeprimidas.
  - Bayhep B® - Sólo para prevenir contagio de hepatitis B.

3. El uso de **medicamentos antivirales**, que detienen el crecimiento del virus en nuestro cuerpo, retardando la aparición de la enfermedad o haciendo que los efectos de la enfermedad sean más leves. Estos tratamientos no eliminan el virus, solo frenan su daño.

- **Contra Herpes virus**
  - Aciclovir (Hexidol®, Virex®)
  - Valaciclovir (Valtrex®)
  - Idoxuridina (Epiten®)
  - Ganciclovir (Cymevene®)
- **Contra hepatitis B**
  - Adefovir dipivoxilo (Hepsera®)
- **Contra virus de la influenza**
  - Oseltamivir (Tamiflu®)
  - Peramivir
- **Contra el VIH.**
  - Existen cuatro grupos según el mecanismo de acción:



<b>Grupo 1: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI)</b>	
<b>Se unen a la enzima transcriptasa reversa para bloquear su función, o sea impedir que el virus cambie el ARN en ADN.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zidovudina – AZT (Retrovir®, Aviral®, Virduval®)</li> <li>•Didanosina – DDI (Videx®, Cipladinex®, Viden®)</li> <li>•Zalcitabina – DDC (Hivid®)</li> <li>•Lamivudina – 3TC (Epivir®, Inhavir®)</li> <li>•Estavudina – d4T (Exvihar®)</li> <li>•Abacavir – ABC (Ziagen®)</li> <li>•Tenofavir – TDF</li> <li>•Emtricitabina – FTC</li> </ul>	<b>Combinaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Combivir®: AZT + 3TC</li> <li>•Trizivir®: AZT + 3TC + abacavir</li> <li>•Virduval®: AZT + 3TC</li> </ul>

<b>Grupo 2: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI)</b>	
<b>Se unen a la enzima transcriptasa reversa, causando una ruptura en el sitio catalizador de ésta, lográndose bloquear su función. Estos fármacos son más potentes y selectivos que los NRTI. Actúan de un modo no competitivo sobre la transcriptasa reversa y son activos frente a las cepas resistentes al AZT.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nevirapina – NVP (Viramune®, Ciplanevimune®)</li> <li>•Delavirdina – DLV (Rescriptor®)</li> <li>•Efavirenz – EFV (Stocrin®, Virzen®, Sustiva®)</li> </ul>	<b>Combinaciones</b> (Grupo 1 + Grupo 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>•Atripla®: Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz</li> </ul>

<b>Grupo 3: Inhibidores de las proteasas (IP)</b>	
<b>Lo que hacen estos medicamentos es adherirse a la enzima proteasa para que ésta no pueda realizar su función, cortar las nuevas cadenas de enzimas y proteínas que el VIH necesita para formar nuevas copias. Retardan la autorreproducción del VIH. Aumentan el número de células CD4 en el cuerpo y reducen la cantidad de virus.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Amprenavir – APV (Agenerase®)</li> <li>•Atazanavir – ATV (Reyataz®)</li> <li>•Nelfinavir – NFV (Viracept®, Elfavir®)</li> <li>•Saquinavir – SQV (Invirase®, Fortovase®, Sakavir®)</li> <li>•Ritonavir – RTV (Norvir®, Virtina®)</li> <li>•Indinavir – IDV (Crixivan®, Virxit®)</li> </ul>	<b>Combinaciones</b> (Grupo 1 + Grupo 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>•Atripla®: Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz</li> </ul>

<b>Grupo 4: Inhibidores de fusión</b>	
<b>Interfieren la entrada del VIH-1 inhibiendo la fusión del virus con componentes de la membrana celular. No se recomienda su uso solos.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Enfurvitide – ENF (Fuzeon®)</li> </ul>	

## Antimicóticos

Las micosis superficiales, según su sitio y gravedad, pueden tratarse con medicamentos tópicos, medicamentos orales o ambos. Hasta donde sea posible, es mejor dar tratamientos orales pues garantizan mayor efectividad. Los antimicóticos más recomendados hoy en día son los derivados imidazólicos.

- **Antimicóticos no imidazólicos.**
  - Nistatina (Mycostatin®) oral y tópico
  - Griseofulvina (Grisovin®) oral y tópico
  - 5-Fluorocitosina oral y tópico
  - Tolfnatato (Tinaderm®) tópico
  - Ciclopirox (Batrafen®) tópico
  - Salicilanida (Micofix®) tópico
  - Amorolfina (Loceryl®) tópico
- **Los derivados imidazólicos son los más recomendados hoy en día.**

### Tópicos

- Clotrimazol (Canesten®, Cutamycon®)
- Bifonazol (Mycospor®)
- Isoconazol (Icaden®)
- Miconazol (Daktarin®)
- Ketoconazol (Fazol®, Nizoral®)
- Terconazol (Fungistat®)
- Tioconazol (Gynotrosyd®)

### De uso oral

- Ketoconazol (Fazol®, Nizoral®)
- Itraconazol (Sporanox®)
- Fluconazol (Diflucan®, Tavor®, Batén®)

### En las micosis sistémicas se pueden usar:

- Fluconazol (Diflucan®) endovenoso
- Anfotericina B (Fungizone ®) endovenoso

### Antimicóticos de última generación son:

- Voriconazol (Vfend®), Tabletas y polvo para infusión e.v.
- Caspofungina (Cancidas®), Polvo para infusión e.v.
- Posaconazol (Noxafil ®), tabletas. Se ha utilizado también en el tratamiento de la enfermedad de chagas.

## Antiparasitarios

### Parasitismo intestinal

- El parasitismo intestinal es muy frecuente en nuestro medio. Prácticamente puede afirmarse que no existe persona que no haya tenido alguna vez parásitos intestinales pues fácilmente nos contaminamos con el agua, con las verduras, con otros alimentos y con el contacto con mascotas (perros y gatos). Existen dos grandes grupos de parásitos intestinales: las lombrices (helmintos, que pueden verse a simple vista, y los parásitos microscópicos, conocidos como protozoarios.

Los tratamientos contra los parásitos intestinales no deben llamarse purgantes, pero éste es un término que todavía usan mucho las personas. La diferencia es que un tratamiento antiparasitario moderno mata los parásitos y su expulsión se hace junto al bolo fecal, los purgantes que se utilizaban en tiempos pasados solo causaban diarreas severas y las personas expulsaban algunas lombrices vivas (no las expulsaban todas). Es importante que el paciente entienda esto, de lo contrario pensará que el antiparasitario no le sirvió, pues no va a ver expulsión de lombrices.

- Los helmintos son de varios tipos. Las tenias o lombriz solitaria que pueden medir alrededor de 5 metros. Los áscaris que miden 25-30 cm, son los más frecuentes. Las uncinarias que causan anemias severas. Los oxiuros que causan gran escozor alrededor del ano. Otros helmintos son los tricocéfalos y los strongiloides. Se recomienda que una persona se haga por lo menos una vez al año tratamiento antihelmíntico.

Antiguamente existía un tratamiento para cada helminto:

Nombres	Uso
Piperacina (Upixon®)	Ascaris, oxiuros
Pamoato de pirantel (Combantrin®)	Ascaris, uncinarias
Tiabendazol (Mintezol®)	Estrongiloides
Pamoato de oxantel (Quantrel®)	Tricocéfalos
Pamoato de pirvinio (Vanquin®)	Oxiuros
Befenio (Befeniol®)	Uncinarias
Niclosamida (Yomesan®)	Cestodos

- Hoy en día existen derivados imidazólicos que pueden darse como **tratamiento único** para todos los helmintos:
  - Levamisol(Temisol®)
  - Mebendazol (Pantelmin®, Gamax®)
  - Flubendazol (Fluvermal®)
  - Albendazol (Zentel®)

El más recomendado es el albendazol por ser de dosis única y atacar al parásito en todos sus estadios. Los otros tres derivados imidazólicos solo atacan la lombriz adulta, por lo que se requiere repetir el tratamiento a las dos semanas.

- Los protozoarios (amibas, tricomonas y giardias) son responsables frecuentes de diarrea y trastornos gastrointestinales. Existen múltiples tratamientos:
  - Quinfamida (Amefin®)
  - Teclozán(Falmonox®)
  - Etofamida(Kitnos®)
  - Diiodohidroxiquinoleina(Diodoquin®)
  - Emetina / Dehidroemetina
  - Furazolidona (Giardalam®)

Pero los más recomendados son también los derivados imidazólicos:

- Teclozán (Falmonox®)
- Metronidazol (Flagyl®)
- Tinidazol (Fasigyn®)
- Ornidazol (Tiberal®)
- Secnidazol (Secnidal®)

Un tratamiento antiparasitario que es efectivo contra helmintos (lombrices) y contra protozoarios es lo que llamaríamos un antiparasitario de amplio espectro:

- Nitazoxanida (Celectan®, Nytax®).
  - En adultos: Una tableta de 500 mg cada 12 horas por tres días consecutivos.
  - En niños: 7,5 mg/kg cada 12 horas por tres días consecutivos.

**Recomendaciones necesarias en el tratamiento antiparasitario**

- Cuando se esté bajo tratamiento con antiparasitarios, no se debe consumir ningún tipo de licor.
- Es importante recordar que **se deben desparasitar todos los integrantes de una familia el mismo día**, porque de lo contrario la persona que no lo hizo, rápidamente contagiará a aquellos que se hicieron el tratamiento, puede ser por medio de un alimento compartido, en el jabón de baño, en los utensilios como platos, cucharas, etc.
- Las personas que viven en áreas rurales, las que por sus actividades deben desplazarse o viajar a otras ciudades constantemente, están muy expuestas a contagiarse rápidamente, **a estas personas se les recomienda hacer el tratamiento cada cuatro meses.**
- Los tratamientos contra los parásitos se deben recomendar en niños de 2 años en adelante, no significa que antes de esa edad los niños no tengan parásitos, lo que ocurre es que hay que tener precaución con el peso y el estado general del organismo del niño, por lo tanto, **se recomienda que sea el especialista quien ordene el tratamiento adecuado.**

**Parasitismo de la piel**

Los piojos también son muy frecuentes y atacan en todos los estratos sociales.

- **Tratamiento tópico**
  - Benzoato de bencilo
  - Permetrina o gammabenceno
  - Cipermetrina
- **Tratamiento oral**
  - Ivermectina (Quanox®, Kilos®, Ivergot®)

**Parasitismo de la sangre**

El más común es la malaria, especialmente en la Costa Pacífica colombiana. El tratamiento debe hacerse bajo estricto control médico por el riesgo de no hacer un tratamiento total y definitivo.

- **Medicamentos antimaláricos**
  - Pirimetamina (Methipox®)
  - Primaquina
  - Cloroquina (Repal®)
  - Quinina
  - Mefloquina

Como pudo verse, los derivados imidazólicos tienen varios usos en medicina, incluso el metronidazol es una excelente opción por vía endovenosa contra bacterias anaerobias.

<b>Resumen de IMIDAZÓLICOS</b>			
<b>Antihelmínticos</b>	<b>Antimicóticos</b>	<b>Antiprotozoarios</b>	<b>Antibacterianos</b>
Levamisol Mebendazol Albendazol	Clotrimazol Bifonazol Isoconazol Miconazol Ketoconazol Itraconazol Fluconazol	Metronidazol Tinidazol Secnidazol	Metronidazol

### **Antibioticoterapia en casos especiales**

Antibióticos recomendados en los siguientes casos:

<b>Tuberculosis</b>	<b>Lepra</b>	<b>Fiebre tifoidea</b>	<b>Infecciones por anaerobios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina (Rifadin®)</li> <li>• Isoniacida o Hidracida del ácido isonicotínico (INH).</li> <li>• Ácido paramino-salicílico (PAS)</li> <li>• Etambutol</li> <li>• Cicloeserina</li> <li>• Tiacetazona</li> <li>• Ciprofloxacina (Cipro®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mafenida (sulfona o dapsona)</li> <li>• Rifampicina (Rifadin®)</li> <li>• Clofazimina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloramfenicol</li> <li>• Trimetoprim-sulfa (Bactrim®)</li> <li>• Amoxicilina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloramfenicol</li> <li>• Clindamicina (Dalacin C®)</li> <li>• Penicilina G a altas dosis</li> <li>• Metronidazol (Flagyl®)</li> </ul>



# 21

## Fármacos para ojos, oídos y nariz

### Farmacología ocular en pocas palabras

Los fármacos que se aplican en el ojo son considerados de acción local. Es decir, el objetivo de su uso se encuentra en el mismo sitio donde se aplican. Pero muchos de estos fármacos pueden absorberse en cantidad suficiente para causar efectos sistémicos, especialmente cuando se usan de manera crónica. Un ejemplo es el betabloqueador timolol que se usa en gotas oftálmicas para controlar la presión intraocular y puede llegar a causar broncoespasmo.

Como en otras áreas de la farmacología los medicamentos que se usan localmente en el ojo pueden solo aliviar los síntomas como los antiinflamatorios y los antialérgicos, pueden atacar la causa del problema como los que disminuyen la presión intraocular o pueden ser curativos como los antibióticos. Por eso es muy importante tener un acercamiento al diagnóstico del problema para actuar consecuentemente.

Es muy frecuente encontrar productos comerciales que combinan varios principios activos con lo cual pueden actuar sobre los síntomas y sobre las causas de un problema.

### Lubricantes

Como lo indica su nombre el objetivo es contribuir a combatir la resequeidad del ojo. Resequeidad que puede ser ocasionada por exposición excesiva al viento (motociclistas, por ejemplo), por quemaduras, por erosiones causadas por cuerpo extraño o por disminución de las secreciones normales.

Los lubricantes son un tratamiento sintomático y si el problema de resequeidad es permanente se requiere evaluación oftalmológica.

Existen gotas, geles y ungüentos. En algunos casos se prefieren presentaciones comerciales que no contengan preservativos para disminuir riesgos de reacciones alérgicas.

Las gotas se usan desde cada media hora en casos de ojo seco severo o quemaduras, abrasiones, hasta cada cuatro horas en promedio.

Si el paciente requiere de una frecuencia mayor de lubricación o se requiere una gota que haga mayor efecto de película sobre el ojo, se usan los geles, cuyo efecto indeseable más común es la visión borrosa temporal.

Los ungüentos se utilizan solo en las noches, hacen una película que lubrica al ojo excelentemente, pero el paciente queda con una visión totalmente borrosa, por eso no se usan de día, o por lo menos, mientras el paciente esté despierto.

- Ácido poliacrílico (Acrylarm®, Viscotears®).
- Alcohol polivinílico (Acuafil®, Lacril®, Miratears®).
- Carboximetilcelulosa (Freegen®, Refresh celluvisc®, Refresh liquigel®, Refresh tears®).
- Hidroxipropilmetilcelulosa (Genteal®, Lagrifresh®, Ophthacril®, Tears naturale®, Tears naturales free®).
- Carbómero (Lacryvisc®, Siccafluid®).
- Hialuronato de sodio (Lagricel ofteno®).
- Otras lágrimas naturales: Hypotears®, Hypoteras®, Lacri-lube®, Opticler®.

### **Vasoconstrictores**

Podría decirse que tienen un efecto contrario al de los lubricantes. No se deben usar vasoconstrictores como si fueran lubricantes. Su principal uso es disminuir el ojo rojo, pero antes de usarlos es indispensable tener un diagnóstico claro.

- Nafazolina (Albasol®, Luz zul®, Mirafrin®, Nafabor®, Naphcon F®, Oftalmotrisol®).
- Oximetazolina (Clarivis®, Drixine®, Oximisyn®).
- Xilometazolina (Colirio azul®).
- Tetrahidrozolina
- Trometamina (Acomide®).
- Fenilefrina (Zincfrin®).
- Fenilamina (OQ-Fresh®).

### **Antinflamatorios no esteroides (AINE)**

Se utilizan especialmente en trauma ocular. Tienen la ventaja de ser fármacos con buen efecto antiinflamatorio sin los efectos indeseables de los esteroides. El tiempo de dosificación se limita máximo a siete días, con una frecuencia de aplicación de cada 4 a 6 horas. Si el trauma es muy grande deben acompañarse con el uso de un AINE, v.o.

- Flurbiprofeno (Ocufén®, Mirafen®)
- Diclofenaco (Voltarén®, 3ª Ofteno®, Diclanex®, Dinaclord®, Miradic®, Oftulix®, Wasservolt®).
- Ketorolaco (Kenalgésic®, Ophthaker®)
- Indometacina (Indomecin®)

## Antialérgicos

El manejo de las alergias es bastante complejo, pues el síntoma ocular sólo es un componente más de la enfermedad multisistémica y suele acompañarse de otitis, sinusitis, dermatitis, etc. El manejo por lo tanto es el de una alergia general con antihistamínicos sistémicos. Si se desea control de los síntomas oculares existen antialérgicos de uso local:

- Cromoglicato (Alerbul®), Cromax®, Nazotral®, Wassercrom®, Lisoc®, Miracrom® Biopharma, Osmocrom®)
- Ketotifeno (Difen®, Zaditén®, Basket®, Kenaler®)
- Alopataína (Patanol®)
- Azelastina (Azel®, Sophistina®)
- Trometamina (Acomide®)
- Levocabastina (Livostin®)

## Esteroides

Los esteroides tienen doble efecto, son antiinflamatorios potentes, pero además son antialérgicos muy efectivos. La combinación de estos efectos hace que prácticamente calmen de manera rápida cualquier síntoma pero no controlan la enfermedad, esto constituye un grave riesgo pues a largo plazo el problema puede empeorar. Existe especial peligro cuando el ojo está afectado por una enfermedad infecciosa (hongos, virus, bacterias). Su uso crónico, además, está relacionado con la aparición temprana de enfermedades graves como las cataratas y el glaucoma.

Deben usarse por tiempo reducido y bajo adecuada evaluación. La dosis difiere según el tratamiento a seguir, varía desde cada treinta minutos en los casos agudos hasta cada doce a veinticuatro horas cuando se da en terapias de largo plazo.

- Prednisolona (Pred-F®, Prednefrin®, Prefox-T®, Sophipren ofteno®, Ultracortenol®).
- Dexametasona (Isoptomaxidex®, Ophtasona®, Miradex®, Decadron®)
- Fluorometalona (Efemolina®, Flumex®, Aflarex®)
- Betametasona (Celestone®)

## Anestésicos oftálmicos

El oftalmólogo utiliza anestésicos tópicos para la realización de algunos exámenes oculares y para procedimientos pequeños.

- Proximetacaína (Alcaine®).
- Proparacaína (Miraxil®).
- Oxibuprocaina o Benoxinato (OQ-Seina®).

### **Midriáticos y ciclopléjicos**

Son sustancias que se utilizan para dilatar la pupila de manera permanente o por un tiempo reducido. Es algo que puede requerirse para facilitar la cicatrización del ojo, por ejemplo después de la extracción de un cuerpo extraño, o simplemente para hacer un examen interno del ojo. Mientras el ojo está midriático la visión se altera de manera importante y el efecto puede variar desde media hora hasta ocho horas. Es algo que los pacientes deben conocer pues su incapacidad visual será casi total. Como señal de peligro casi todos los midriáticos vienen en goteros con tapa roja.

- Tropicamida (Mydriacyl®).
- Ciclopentolato (Ciclogyl®).
- Atropina (Isoptoatropina®).
- Fenilefrina (Zincfrin®).

### **Antiglaucomatosos**

Por diferentes motivos la presión del líquido intraocular puede aumentar, hipertensión ocular, causando daño a las estructuras internas del ojo. Si este daño ocurre, la enfermedad se denomina glaucoma y puede llegar a ser causa de ceguera. Es una enfermedad silenciosa que debe ser diagnosticada, tratada y controlada por el oftalmólogo

Hay muchos tipos de antiglaucomatosos, básicamente porque existen muchos tipos de glaucoma, por eso, no es prudente cambiar arbitrariamente la medicación recomendada por el especialista.

- **Agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos.**
  - Brimonidina (Agglad ofteno®, Alphagan-P®).
- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica.**
  - Brinzolamida (Azopt®).
  - Dorsolamida (Dorgoclat®, Dorzopt®, Trusopt®).
- **Colinomiméticos (mióticos).**
  - Acetilcolina (OQ-Miot®).
  - Pilocarpina (Isoptocarpina®).
- **Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.**
  - Timolol (Timoptol®, Globitan®, Imot ofteno®, Lolomit®, entre otros).
  - Timolol + dorsolamida (Cosopt®, Dorzopt®).
  - Betaxolol (Betoptic®).
  - Levobunolol (Vistagan®).
- **Prostaglandínicos.**
  - Bimatoprost (Lumigan®).
  - Latanoprost (Louten®, Xalatan®).
  - Latanoprost + timolol (Xalacom®).
  - Travaprost (Travatan®).
  - Unoprostona (Rescula®).

Es importante tener en cuenta que en ocasiones en el control de la presión intraocular se usan algunos fármacos por vía oral (tabletas):

- Acetazolamida (Diamox®, Glaucomed®)
- Diclofenamida (Glaucoral®)

### Antibióticos

El uso de antibióticos en el ojo sigue los mismos criterios de su uso general:

- Debe existir diagnóstico claro de infección. Los antibióticos no se usan “por si acaso”. Lo ideal es que exista identificación de la bacteria causante de la infección.
- Se deben usar durante un tiempo mínimo. Usualmente durante siete días. De lo contrario, aumenta la probabilidad de generar resistencias.
- Según la infección que presente el paciente, la dosificación cambia: en conjuntivitis se aplican con una frecuencia de cada tres horas en promedio.

Existen los siguientes antibióticos para uso ocular:

- **Sulfas.** Cobertura para grampositivos. Arden notoriamente al aplicarlas.
  - Sulfacetamida (Blef®, Sulf®, Synsul®).
  - Trimetoprim + polimixina (Destrin®).
- **Aminoglucósidos.** Grupo muy utilizado, especialmente para manejo de infecciones por gramnegativos.
  - Gentamicina (Garamicina®, Biogenta®, Dispagent®, etc.).
  - Tobramicina (Ocumicin®, Tobragan®, Tobramixin®, Tobrex®)
  - Neomicina + polimixina (Conjuntin®).
- **Quinolonas.** Grupo farmacológico del cual se está abusando. Su espectro de acción es básicamente gramnegativos.
  - Ciprofloxacina (Cilox®, Cilobact®, Flobact®, etc.).
  - Ofloxacina (Oflox®).
  - Lomefloxacina (Okacin®).
  - Gatifloxacina (Zymar®).
- **Cloramfenicol.** Droga de amplio espectro con muy buena respuesta terapéutica.
  - Cloramfenicol (Spersanicol®, Miroptic®, Oftacin®).
- **Otros antimicrobianos.**
  - Ácido fusídico (Fucithalamic®).
  - Oxitetraciclina (Terramicina®).
- **Antisépticos**
  - Yodopovidona (OQ-septic®).

La idea de combinar un antibiótico con un esteroide es disminuir más rápido los síntomas, lo cual los hace muy atractivos y usados, pero con grandes complicaciones.

**Antibióticos combinados con esteroides** (en orden alfabético)

Acudex®	tobramicina + dexametasona
Altracine-A®	polimixina + bacitracina + dexametasona
Blefamide SOP®	sulfacetamida + prednisolona
Blefamide®	sulfacetamida + prednisolona + fenilefrina
Celestone-S	sulfacetamida + betametasona
Conjuntin-S®	neomicina + polimixina + prednisolona
Cortifenol-H®	cloramfenicol + dexametasona
Decadron oft®	neomicina + dexametasona
Flobact-D®	ciprofloxacina + dexametasona
Garasone®	gentamicina + betametasona
Isoptocetapred®	sulfacetamida + prednisolona
Maxitrol®	neomicina + polimixina B + dexametasona
Mirabet®	tobramicina + dexametasona
Miratrol®	neomicina + polimixina B + dexametasona
Ocubrax®	tobramicina + dexametasona
Ocupred®	tobramicina + prednisolona
Oftaflox®	neomicina + polimixina B + dexametasona
Oftaletyc® NF	neomicina + prednisolona + fenilefrina
Oftalmogenta®	gentamicina + betametasona
Ophthabracin-D®	tobramicina + dexametasona
Polidexin®	neomicina + polimixina B + dexametasona
Spersadex®	cloramfenicol + dexametasona
Spersadexolina®	cloramfenicol + dexametasona + tetrizolina
Tobracort®	tobramicina + dexametasona
Tobradex®	tobramicina + dexametasona
Tobragan-D®	tobramicina + dexametasona
Tobramisona®	tobramicina + dexametasona
Trazidex®	tobramicina + dexametasona
Wassertrol®	neomicina + polimixina B + dexametasona
<b>Existe una tobramicina combinada con un diclofenac: Trazinac®</b>	

### Antivirales

El control de las enfermedades virales en el ojo requiere consulta al especialista. Por ningún motivo deben utilizarse esteroides. El antiviral más utilizado es el aciclovir:

- Aciclovir (Cicloviral®, Vircidal®, Virex®)
- Trifluridina (Trivirina®)

### Cataratas

Se utilizan medicamentos que retardan la opacidad del cristalino.

- Catalin + taurina (Clarvisan®)
- Dihidroazapentaceno (Lutrax®)

### Lubricantes para lentes de contacto

Para lubricar los ojos: Total confort®

Para limpieza de los lentes: 20/20 acondicionador

20/20 limpiador	Multi 20/20
Active clean	Multi solution
Hydro saline	Reflectfree
Hydro solution	Wasser cleaner
Hydro tab	

### Otras terapias oftalmológicas

- Inmunosupresores (uso tópico)
  - Ciclosporina (Modusik-A®, Restasis®)
- Cicatrizantes (uso tópico)
  - Vitamina A (OQ-see®)
- Tratamiento de la degeneración macular (uso endovenoso)
  - Verteporfin (Visudyne®)

### Farmacología nasal en pocas palabras

No se debe confundir el suministro de un fármaco para acción tópica en la nariz, con el suministro de un fármaco por vía respiratoria o inhalatoria. En este último caso, los fármacos se suministran para acción pulmonar y sistémica (por ejemplo, broncodilatadores en el asma).

Muy pocos fármacos se utilizan para acción tópica en la nariz. El principal efecto buscado es disminuir la reacción alérgica denominada rinitis y sus síntomas rinorrea y tупidez nasal. Se utilizan entonces antiinflamatorios de tipo esteroide, antialérgicos y vasoconstrictores. También se utilizan sustancias para limpieza nasal.

### Antialérgicos tópicos

- Cromoglicato de sodio (Alerbul nasal®, Cromedal®, Nazotrol®)
- Levocabastina (Livostin®)

### **Antinflamatorios**

Solo se usan antiinflamatorios esteroides por su doble efecto antiinflamatorio y antialérgico.

- Beclometasona (Beconase®, Ciplametazon®)
- Triamcinolona (Nasacort®)
- Fluticasona (Flixonase®, Novex®)
- Budesonida (B-cort® nasal, Rhinocort®, Timalar®, Timat®)
- Mometasona (Mometasyn®, Nasonex®, Uniclar®)

### **Vasoconstrictores**

Se recomiendan especialmente para disminuir la rinorrea. Su uso crónico genera resequedad de la mucosa nasal.

- Oximetazolina (Afrin®, Nafazol®, Rhinofrenol®)
- Fenilefrina (Nasalgen®, Rinofedrin®)

### **Mucolíticos**

Se usan para ablandar (fluidificar) el moco.

- N-acetilcisteína (Rinofluimucil®)

### **Soluciones para limpieza nasal y humidificación de la nariz**

- Cloruro de sodio (Solución salina) (Afrisal®, Nasophis®, Nazidil®, Sinuphis®)

El uso continuo de productos tópicos para destapar la nariz no es recomendable. El uso esporádico no tiene riesgos importantes.

### **Farmacología del oído en pocas palabras**

Si la afección del oído se encuentra en el oído externo y el tímpano se encuentra íntegro, se puede dar tratamiento tópico con instilación de líquidos en este conducto.

Si la afección del oído se encuentra en el oído medio o en el oído interno, todo tratamiento debe hacerse por vía sistémica, oral o parenteral, según la gravedad del caso.

Si el tímpano se encuentra roto se debe evitar aplicar líquidos en el oído externo pues éstos pueden arrastrar infecciones hacia el oído medio.

La absorción de los fármacos que se aplican al oído externo es muy baja y puede despreciarse.

Un medicamento tópico en el oído externo se utiliza con dos objetivos: controlar el dolor y la inflamación y atacar una infección.

Es muy frecuente encontrar productos comerciales que combinan varios principios activos con el doble propósito: antiinflamatorio-antinfecioso. También se agregan tópicamente sustancias que contribuyan a la limpieza del cerumen.

### **Anestésicos**

Con el fin de disminuir el dolor local en el oído externo algunos productos contienen anestésicos:

- Lidocaína (componente de Otitol-NF®, Otirilin®, Panotil B®)
- Benzocaína (componente de Audisan®, Fixamicin NF®, Oidosan®, Oticaína®, Ototrisol®, Auralyt®)

### **Analgésicos**

Otros contienen analgésicos de tipo periférico:

- Antipirina (Componente de Oidosan®, Fixamicin NF®, Ototrisol®, Auralyt®)
- Fenazona (componente de Otirilin®)

### **Antinflamatorios**

Existen productos de uso ótico que contienen esteroides para efecto antiinflamatorio.

- Hidrocortisona (componente de Fixamicin®, Fixamicin HC®, Otosec HC®)
- Flucinolona (componente de Aceoto plus® )
- Prednisolona (componente de Otitol-NF®)
- Betametasona (componente de Panotil B®)

### **Antibióticos**

Los antibióticos que se usan en el conducto externo auditivo son:

- Ofloxacina (Ofloxyn®)
- Ciprofloxacina (Quinapron®, Fixamicin C®, Otosec®, Oxtin®, componente de Aceoto plus®, Otosec HC®, Fixamicin HC®)
- Neomicina (componente de Fixamicin®, Fixamicin NF®, Otitol-NF®, Panotil B®)
- Colistina o Polimixina B (componente de Fixamicin®, Panotil B®)

### **Soluciones limpiadoras de cerumen**

- Alcohol bencílico (componente de Fixamicin®).
- Glicerina (componente de Panotil B®, Audisan®, Oidosan®, Oticaína®, Otirilin®, Auralyt®).
- Ácido bórico (componente de Audisan®).







*Este libro se terminó de imprimir el 3 de diciembre de 2011  
en el Centro Editorial Catorse, en Cali, Valle, Colombia.*