UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1020
QUITO

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA

[illegible]

Tomo I
Quinta Edición
2004

SIB-UCE LABORATORIO DE DIGITALIZACIÓN
Campus Central, calle Jerónimo Leyton y Gatto Sobral
+593 2230757 ext: 808 biblioteca.general@uce.edu.ec
©2022-2024

BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta de este.

La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación **Art. 212 numeral 9, Literal ii** "(…) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (…) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones" y **literal vii** "La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad".

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

Este libro está disponible físicamente en

Biblioteca:

Facultad de Ciencias Médicas

Piso:	**Estante:**	**Bandeja:**
01	03	12

Convenio interinstitucional:

Enlace al catálogo:

FUNDAMENTOS DE

FARMACOLOGÍA MÉDICA

Edgar Samaniego Rojas

Octava Edición
2014

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS

No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea este mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso del autor. La violación de esta norma es sancionada por la Ley.

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA

© Edgar Samaniego Rojas

Primera edición 1979
Segunda edición 1981
Tercera edición 1987
Cuarta edición 1992
Quinta edición 1999
Sexta edición 2005
Primera reimpresión 2007
Séptima edición 2010
Primera reimpresión 2012
Octava edición 2014

© Universidad Central del Ecuador

Derechos de Autor: 001553
ISBN Colección: 9978-62-366-3
ISBN Tomo I: 9978-62-367-1

Diseño: Stalin Bravo -
Daniel Bonilla
Impresión: Editorial Universitaria de la UCE.
Figuras: Manuel Darquea Ponce -
Mauricio Mena

Avs. América y Universitaria S/N,
interiores Universidad Central del Ecuador
Edf. Administración Central.
Correo electrónico: editorial@uce.edu.ec
Teléfonos: 2 524033
Fax: 2 904797

Impreso en Ecuador - Printed in Ecuador

EDITORIAL UNIVERSITARIA UCE

FUNDAMENTOS DE
FARMACOLOGÍA MÉDICA

Dirigida por

Edgar Samaniego Rojas

Docente de Farmacología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador.
Ex director de la Escuela de Medicina y ex Decano de la Facultad de Ciencias Médicas.
Fundador y primer Presidente Sociedad Ecuatoriana de Farmacología.
Ex Presidente de la Asociación Latinoamericana de Farmacología.
Ex Presidente de la Academia Ecuatoriana de Medicina.
Rector de la Universidad Central del Ecuador.

TOMO II

OCTAVA EDICIÓN
35 AÑOS

EDITORIAL UNIVERSITARIA
UCE

Quito - Ecuador
2014

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

A nuestras esposas
Para nuestros hijos

A los médicos del Ecuador
Para los estudiantes latinoamericanos
en Ciencias de la Salud

A la Universidad Central
Para sus docentes

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PREFACIO A LA ÚLTIMA EDICIÓN.

La primera edición de esta obra que se publicó en 1979, precedida de un "ensayo" entre rústico y prospectivo ("Manual de Farmacología", año 1974), llega inexorablemente a su fin, en tanto no logró localizar animosos colegas que desearen continuarla. Suelen las emociones precipitarse cuando empezamos a retirarnos, a descubrir el silencio, a penetrar en las sombras, a batir pañuelos blancos en mostración de ausencia.

En este brumoso escenario se cierne hoy mi viejo libro: "Fundamentos de Farmacología Médica". Impúber aún, se fue por los caminos del mundo, con recelo y temblor, sin pistas conocidas, pero tuvo fortuna y aterrizó seguro, sobrio, penetrante. Las presiones obligaron a renovar las publicaciones, llegamos a ocho ediciones que sumadas a tres reimpresiones alcanzan 25.000 ejemplares, leídos y aprendidos por profesionales de la salud durante 35 años largos y existentes.

La sólida contextura que adoptó desde su inicio, ha permitido mantenerlo hasta el final con igual diagramación y singular fenotipo, ubicando esto sí, en cada línea, el vertiginoso dinamismo de una ciencia imposible de detener peor de dominar, porque es larga su confidencia última, porque es fascinante su relativismo experimental y clínico. Difícil será encontrar otro libro de esta especialidad que diseccione sus contenidos con la sencillez aquí utilizada, con la personalidad única que exhibe, con el signo original para expresar sus propias experiencias; muchas, las más, descubiertas en las aulas y laboratorios de la Universidad Central.

Nos acompañaron en la jornada casi un centenar de científicos entre ecuatorianos y fuereños, mis dos hijos pusieron su signo en las dos últimas ediciones. De estos insignes colaboradores, algunos ya no están, otros se han retirado de la docencia e investigación, los más, continúan apasionados enriqueciendo la historia cultural del país y de América. Me despido de ellos con honda admiración y reconocimiento a su invaluable ayuda. Quienes leyeron y aprendieron en este libro, los que más tarde lo harán, han de penetrar en el mejor de sus atributos: severa honestidad al enfocar una disciplina tan contaminada por el mercado y hasta por la indecisión.

Me apropiaré de una hermosa estrofa popular: "Solo le pido a la vida que el dolor no me sea indiferente, que la reseca muerte no me encuentre, vacío y solo sin haber hecho lo suficiente".

Edgar Samaniego Rojas
Diciembre del 2013.

PREFACIO DE EDICIONES ANTERIORES

PRIMERA EDICIÓN:

Siempre que concluimos un trabajo, asumimos la obligación de retacear los errores en la próxima tarea, que la asumimos de inmediato; esta obra , por supuesto, tiene varios, nos proponemos corregirlos con el paso de los años. No han llegado aún los pelos blancos, pero vendrán pronto y entonces, seremos quizá, más ponderados, tal vez menos severos o "viejos" simplemente, pero confiamos que la tarea iniciada pervivirá por siempre, pues el contingente que nos empuja tiene fuerza y sensatez para revitalizar época tras época, nuestra intención y nuestro esfuerzo. Si nos equivocamos, hasta la tierra mordiendo nuestros huesos, se desalentará del desatino.

Todos los farmacólogos sabemos que no es fácil agrupar fármacos en capítulos ni incertar éstos, por su afinidad, en una misma sección; es más, el asfixiante cinetismo de esta ciencia nos pone en el riesgo de decir frases que pueden haber envejecido en solo el tiempo que se tardó la publicación o bien, omitir drogas que en ese lapso cobran vigor y vigencia. El arreglo de los capítulos y las secciones tienden a ofrecer un estudio ordenado y sistemático de las distintas familias farmacodinámicas, habiéndose procurado consultar referencias con la mayor actualidad posible. Unos fármacos, los que van perdiendo interés, constan mermados en su extensión, en tanto que gozan de extenso beneficio, han recibido mejor trato... ~

Quito, verano del 79.

SEGUNDA EDICIÓN:

En la segunda edición se incorporan nuevas secciones y capítulos, ingresan cientos de fármacos nuevos y quedan en el camino otros, deteriorados por el rigor clínico de hoy. Todas las figuras han sido revisadas y el texto se ha enriquecido con muchas otras; en distintas familias o fármacos en particular hemos precisado y modernizado el mecanismo de acción, dando énfasis a los efectos indeseables que presentan; decenas de tablas antiguas y nuevas han requerido paciente oficio dado el perfectible espíritu de esta ciencia tan compleja y de vertiginosa mutación. La presentación general de la obra e incluso su redacción nos hemos preocupado de atender solícitamente con el solo límite que nuestra capacidad desafía. Algunos errores de impresión, serán minimizados por la generosidad de los lectores y el acertado consejo que nos hagan llegar, irá perfeccionando nuestro trabajo en el futuro. Todo esfuerzo científico va ganando en certeza cuando se acumulan años y experiencia, de ahí que "mañana" es una dimensión que obstinadamente perseguimos~ .....

Quito, octubre del 81.

TERCERA EDICIÓN:

El ascenso exponencial de la Farmacología, limita todo esfuerzo para abarcarla en dimensión e intimidad, sin embargo, la exposición meridiana de fenómenos complejos, una codificación sencilla de centenares de sustancias, el consejo oportuno para enfrentar las reacciones adversas, el sugerir esquemas prácticos de dosificación; el convertir la sofisticada fraseología científica en ideas fácil

mente accesibles, son recursos que permitirán el diálogo y reflexión a los lectores. El clonado molecular de DNA, el ordenamiento genético dispuesto por la bio-ingeniería atómica, los anticuerpos monoclonales, el radioinmunoensayo e infinidad de recursos y medios que la biotecnología de hoy maneja, exigen del farmacólogo una formación integral y profunda, no sólo para discernir sobre los conocimientos científicos que al momento dispone, sino además, para enfrentar la gran explosión de conquistas que se avecina. En varios capítulos, el lector encontrará las bases que le permitan cumplir con este propósito, pero en otros, tendrá que acudir a bibliografía complementaria ... ~

Quito, noviembre de 1987.

CUARTA EDICIÓN:

Tras haber recorrido muchos espacios y momentos que han definido el saber técnico científico de la humanidad, ninguna dificultad resta para señalar la extenuante labor que hemos de emprender los investigadores y docentes del tercer mundo para cumplir con nuestro oficio. En estas laderas, atestadas de necesidad, hambre y desempleo, nada es y todo se ha de pelear con inusitada entereza. Así hemos procedido para que esta nueva edición de "Fundamentos de Farmacología Médica" entre en circulación.

Cómo de impresionante será el hecho que, en siendo obreros de la pluma y de la mente, hemos de luchar día por día, igual que el resto de obreros, por ganar nuestra economía de subsistencia, sin embargo, se nos manda recoger capitales enormes para publicar este libro, en un ejercicio desordenado y atroz que conspira contra el bien cultural de la generación que debe reemplazarnos. Al saber de tamaño disparate, un científico que ganó el Premio Nobel de Medicina la década anterior, a modo de solidaridad nos ofreció escribir y cumplió, un artículo solicitando a los "Países Poderosos " trasladar parte de los grandes capitales del genocidio para mejorar las condiciones de educación y cultura de nuestros pueblos. Consiguió otras firmas, se publicó el pedido pero nada ha ocurrido y aún la esperanza se desbarata.

Quito, diciembre de 1992.

QUINTA EDICIÓN:

La diligente premura para avanzar en los hechos de la ciencia, especialmente en esta disciplina de singular dinamia, cambió el rostro de cada edición, no nos hemos atrasado en la convulsionada modernidad que en cada minuto abandona lo mediato y se proyecta a lo ulterior. Quien quiera que transite por las páginas de Fundamentos de Farmacología Médica percibirá que no nos hemos infectado con las mentiras callejeras ni con la novelería académica. Lo noble y duradero está aquí y permanecerá por siempre. No claudicaremos en una vieja necedad: antes honrados después científicos. No a la ciencia como poder, sí a la ciencia como sabiduría. "Maestro, maestro: el peligro es grande, los espíritus que invoqué se han desmandado (Goethe)".

Invierno del 98.

SEXTA EDICIÓN :

Ese ánimo incesante de remodelar la actualidad con los aportes que la ciencia entrega día por día y con esto, la fractura necesaria que la historia tolera, se han cumplido a rajatabla en todas las ediciones de la obra, siendo mayor la pericia y acuciosidad en esta, tras veinte y cinco años de dedicación sin pausa y gran aliento. Hemos asistido a cambios profundos y acelerado trámite de los hechos y aun de las cogitaciones de la ciencia, privilegio humano necesario a la razón y perspectiva; cambios y trámite que en el campo farmacológico, han sido para nosotros más visibles, así es que, para 1979, únicamente se sospechaba la existencia de receptores y las lucubraciones en su torno nos mortificaron; hoy, la clonación proteica ha permitido conocer la secuencia aminoacídica, definir los dominios de ligadura al agonista y aquellos que facilitan la internalización, microfenómeno inmerso en una red compleja de interacciones bioquímicas al interior de citoplasma y núcleo.

El texto ha recorrido con ventaja las universidades de Latinoamérica, en el país es parte del acervo familiar en la cultura médica, los especialistas del continente tienen preferencia y han sido generosos en aceptarlo, la mochila de los estudiantes guarda siempre y con celo un ejemplar. **"Fundamentos de Farmacología Médica"** existe, es y se proyecta.

Invierno del 2005.

SÉPTIMA EDICIÓN :

Esta séptima edición, no sólo hurga los modernos aportes de la novedad molecular en los mecanismos de acción de los fármacos, revisa con seriedad las indicaciones aceptadas y no las ceñidas a la imposición del mercado, reflexiona sobre las reacciones adversas conocidas y aquellas que a veces se esconden, insiste en los aportes de la cinética como fundamento incuestionable para la aplicación clínica, los diagramas se han corregido minuciosamente a objeto de que los jóvenes accedan a ellos con comodidad y, desde luego, el uso del lenguaje ha exigido nuestra prioridad, habida cuenta que el lenguaje científico es más arbitrario que el convencional; en fin, almacena los caracteres que le han conferido una singular personalidad académica

Al cumplir treinta años de circular en los espacios universitarios de Latinoamérica, tanto como obra de consulta, cuanto como texto de formación pre-profesional en esta disciplina, no nos corresponde la satisfacción de haber cumplido, pues nos quedan amplios trechos por cubrir y a quienes colaboran, la obligación de persistir y proyectar el trabajo en los tiempos que vienen.

COLABORADORES

ARCOS, CLAUDIO. Médico Pediatra, Profesor titular de Bioquíomica, Facultad de Ciencias Médicas, UC. Quito.

CALVOPIÑA, MANUEL. Parasitólogo, Master en Medicina Tropical, Universidad de Londres. PhD en Ciencias de la Salud, Universidad de Kochi-Japón; Profesor Farmacología Ciencias Médicas UCE.

CAÑIZARES, CLAUDIO. Ex Jefe del Servicio de Hematología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador. Ex Presidente de la Academia Ecuatoriana de Medicina.

CARRILLO, LUIS. Profesor principal de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central. Ex Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Carlos Andrade Marín,Quito-Ecuador.

CHANCAY, MARIO. Ex Profesor agregado de Neumología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito. Ex Médico Neumólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

CHECA RON, FERNANDO. Oncólogo, quimioterapeuta. Ex Jefe Servicio Oncología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador. Médico Oncólogo Hospital de los Valles, Quito.

DARQUEA, LUIS. Profesor agregado de Farmacología, Escuela de Medicina, Facultad Ciencias Médicas. Universidad Central, Profesor de Farmacología Universidad Técnica Equinoccial. Quito-Ecuador.

DE LA TORRE, WALTER. Profesor de Fisiología, Escuela de Medicina, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Central, Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital Quito, Policía Nacional, Quito-Ecuador.

DURÁN, JOSE AUGUSTO. Médico Ginecólogo, profesor de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito-Ecuador.

ESPIN-VILLACRES, VICTOR. Médico Genetista, y Biología Molecular. Genetista Hospital carlos Andrade Marín y Universidad Tecnológica Equinoccial.

ESPINOZA, VICTOR. Médico Pediatra Hospital Baca Ortiz, profesor de Pediatría Facultad Ciencias Médicas,Universidad Central. Quito-Ecuador.

FIERRO RENOY JUAN FRANCISCO. Profesor de Endocrinología, Escuela de Medicina, Universidad Central Quito. Director del Programa de Postgrado en Medicina,Universidad San Francisco. Investigador asociado en Tiroides. Universidad de Michigan, USA.

GONZALEZ, GILBERTO. Ex Profesor principal de Fisiología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito, Ex Cardiólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

GUANOTASIG, JOSE. Profesor de Farmacología Clínica, Carrera de Medicina UCE; Médico tratante del servicio de Urgencias, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito.

GRANIZO, ENRIQUE. Asesor Médico, Industria Farmaceútica, Quito-Ecuador. Ex Presidente Asociación Latinoamericana de Farmacología

HIDALGO OTTOLENGUI, RICARDO. Médico Cardiólogo, Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, profesor de Farmacoterapia Aplicada y Medicina Basada en Evidencias.

JERVIS, RAUL. Ex Profesor Agregado de Fisiología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito. Decano de la Facultad de Medicina Universidad de las Americas

MACIAS, RUBEN. Médico neumólogo broncoscopista, Servicio de Neumología Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

MALDONADO, JUAN CARLOS. Máster en Farmaco-epidemiología, Profesor de Farmacología carrera de Medicina Universidad Central, Quito. Miembro International Society for Pharmaco-epidemiology.

MARCHAN, ELVIRA. Ex Profesora Principal de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Estatal de Guayaquil. Ex Farmacóloga Jefe del Registro Sanitario, Instituto Nacional de Higiene Izquieta Pérez, Guayaquil-Ecuador.

MASON RUSELL. Pharm D. Universidad de Stanford USA.

MENA, MARÍA BELÉN. Máster en Salud Pública. Profesora de Farmacología Carrera de Medicina Universidad Central, Quito.

MONTALVO, JANETH. Profesora de Farmacia Hospitalaria y Farmacología, Vice-Decana Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central, Quito-Ecuador.

NOBOA, SANDRA. Profesora de la Escuela de Enfermería, Facultad Ciencias Médicas Universidad Central. Quito.

NUÑEZ, BYRON. Profesor de Infectología, Escuela de Medicina, Universidad Central, Médico Tratante Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

PACHECO, VICTOR. Profesor principal de Endocrinología, y Humanidades Médicas, Universidad Central, Quito-Ecuador.

PAEZ, JUAN. Médico Cardiólogo, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

PALACIOS, EDGAR. Médico Tratante del Servicios de Cuidados Intensivos Hospital Enrique Garcés. Profesor de Farmacología Carrera de Medicina, U.C. Quito.

PONCE, FREDDY. Médico Internista Hospital Eugenio Espejo, Quito. Profesor de Medicina Interna, Escuela de Medicina. UCE, Quito. Jefe Postgrado Medicina Interna UCE, Ecuador.

RIVERA, JOSE. Profesor de Farmacología Facultad de Ciencias Médicas UC. Quito-Ecuador. Director Centro Biomedicina UCE, Quito.

ROMO, HUGO. Médico Tratante Servicio de Urgencias, Hospital Carlos Andrade Marín. Profesor de Farmacología Clínica Universidad Central, Quito.

RUIZ, JORGE. Profesor de Dermatología Facultad de Ciencias Médicas-UCE, Quito

SALAS, ANTONIO. Profesor de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad Central, Quito-Ecuador. Asesor Médico de la Industria Farmacéutica.

SAMANIEGO PONTON, DARIA. Médica Imagenóloga, Tratante de la Clínica Pichincha y Hospital de los Valles, Ex Presidenta Sociedad Ecuatoriana de Radiología.

SAMANIEGO PONTON, EDGAR. Masterado en Biología Molecular Universidad de Wiscousin, USA. Neurólogo Clínico, Universidad de Wiscousin, Madison, USA. Intensivista en Neurología. Universidad de Stanford. USA. Neurólogo Hospital Eugenio Espejo, Quito

SANCHEZ, FELIPE. Profesor titular de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Central. Médico Cardiólogo, Hospital Eugenio Espejo, Ex Director Escuela de Medicina. UCE. Quito-Ecuador.

SANTOS, FEDERICO. (+) Ex Profesor agregado de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito. Ex médico Anestesiológo Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

TINAJERO, RUBEN. Ex Profesor principal de Internado Rotativo, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito, Ex Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

TORRES, EDMUNDO. Jefe de Cátedra Medicina Interna, UCE, Quito; Jefe Servicio Medicina Interna Hospital CAM, Quito. Miembro Sociedad Ecuatoriana de Medicina Interna.

VILLA, CARMEN. Profesora de Anestesiología UCE, Quito; Médico Servicio Anestesiología Hospital P.A.Suarez, Quito.

WEILBAUER, FRANK. Jefe del laboratorio de Hematología, Cruz Roja Ecuatoriana, Quito. Ex Presidente de la Academia Ecuatoriana de Medicina.

ZURITA, JANETH. Jefe del Laboratorio de Microbiología. Hospital Voz Andes, Profesora de Microbiología Facultad de Medicina, Universidad Católica. Quito-Ecuador.

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA

Tomo I

SECCIÓN I : PRINCIPIOS GENERALES

CAPITULO 1 1-9
Principios básicos: Concepto, división e importancia de la Farmacología. El medicamento como instrumento social. Relación con otras ciencias. Desarrollo histórico
Edgar Samaniego

CAPITULO 2 11-19
Los Fármacos: origen, clasificación. Los nombres de los medicamentos, Aspectos legales. Fuentes para información. Evaluación. Ensayos clínicos
Edgar Samaniego

CAPITULO 3 21-33
Farmacocinética I: Absorción. Paso transmembranario de fármacos y biodisponibilidad. Vías de administración. Clínica de la absorción medicamentosa. Transporte y distribución. Distribución diferencial.
Edgar Samaniego

CAPITULO 4 35-45
Farmacocinética II: Biotransformación. Reacciones fase I y II. Sitios de transformación. El sistema de la citocromo P-450. Factores que modifican la biotransformación. Inducción e inhibición enzimáticas. Eliminación: excreción renal y extrarrenal de fármacos
Edgar Samaniego

CAPITULO 5 47-56
Farmacocinética III. Niveles plasmáticos. Cinéticas de: absorción, distribución y eliminación. Cinética de medicamentos administrados en dosis única y múltiples. Cinética durante la infusión IV continua
Edgar Samaniego

CAPITULO 6 57-73
Farmacología molecular. Receptores, estructura e interacción con el fármaco. Transducción de señales. Canales iónicos. Activación de sistemas enzimáticos. Receptores acoplados a proteina G. Receptores nucleares. Mensajeros intracelulares. Patología funcional de los receptores. Acciones recíprocas entre fármacos. Perspectivas clínicas de la farmacología molecular.
Edgar Samaniego

CAPITULO 7 75-84
Farmacopatología: Epidemiología. Efectos Adversos: hipersensibilidad, acostumbramiento, fotoinducidos, embrio y teratogenicidad.
Edgar Samaniego

CAPITULO 8 85-94
Interacciones medicamentosas: farmacocinéticas y farmacodinámicas. Incompatibilidades. Importancia clínico-terapéutica. Interacciones cinéticas y dinámicas.
Edgar Samaniego Pontón

CAPITULO 9 95-105
Farmacogenómica. Variación genómica. Mecanismos de control mono y poligénicos. Factores genéticos que modifican la respuesta a las drogas. Polimorfismo y cambios cinéticos. Polimorfismo y cambios dinámicos.
Edgar Samaniego

CAPITULO 10 107-115
Terapia génica. DNA. Métodos de transferencia génica. Transferencia viral. Transferencia no viral. Nuevas técnicas. Estrategias de terapia génica. Enfermedades susceptibles de terapia génica.
Víctor Hugo Espín V.

SECCIÓN II : PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS

CAPITULO 11 117-122
Posología. Factores que condicionan el escogitamiento de las dosis. Prescripción de placebos. Adherencia de los pacientes al fármaco.
Edgar Samaniego

CAPITULO 12 123-137
Preparaciones Farmaceúticas: Clasificación. Preparaciones para administración oral y per oral. Preparaciones para administración parenteral. Preparaciones para administración local y regional. Otras vías de penetración.
Janeth Montalvo

CAPITULO 13 139-143
Receta. Estructura y normas legales para la prescripción. Tipos de recetas. Prescripción de estupefacientes. Sistemas de pesas y medidas.
Daria Samaniego Pontón

CAPITULO 14 145-161
Manejo de soluciones en clínica terapéutica. Título y concentración de las soluciones. Factor de dilución. Dilución y concentración de soluciones comerciales.
Sandra Noboa Jiménez

SECCIÓN III : FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

CAPITULO 15 163-173
Esquema Funcional del S.N.V. Transmisión neurohumoral. Conducción axonal y transmisión sináptica. Neurotransmisores autonómicos. Cotransmisión. Neurotransmisores falsos. Nomenclatura de los sistemas de transmisión sináptica.
Edgar Samaniego

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO 16 165-186
Transmisión noradrenérgica. Biosíntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de noradrenalina. Receptores adrenérgicos. Fisiología de la sináptis adrenérgica. Homeostasis de catecolaminas. Interferencias farmacológicas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 17 187-194
Transmisión colinérgica. Biosíntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de acetilcolina. Receptores colinérgicos. Fisiología de la sinapsis colinérgica. Niveles de transmisión colinérgica. Interferencias farmacológicas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 18 195-201
Transmisión dopaminérgica: síntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de dopamina. Receptores. Efectos fisiofarmacológicos de dopamina. Agonistas y antagonistas. Usos clínicos.
Edgar Samaniego

CAPITULO 19 203-211
Serotonina y transmisión serotonérgica: Biología sináptica de serotonina. Receptores. Efectos fisiológicos. Agonistas y antagonistas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 20 213-220
Fármacos con actividad adrenérgica. Catecolaminas: adrenalina, noradrenalina, isoprenalina. Actividad fisiofarmacológica. Farmacocinética. Usos clínicos
Edgar Samaniego

CAPITULO 21 221-228
Drogas adrenérgicas de síntesis. Vasoconstrictores. Descongestionantes nasales. Agonistas beta-adrenérgicos. Broncodilatadores. Vasodilatadores. Agonistas mixtos. Efedrina, dobutamina. Anorexiantes.
Edgar Samaniego

CAPITULO 22 229-236
Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica alfa. Quinazolinas. Alcaloides del cornezuelo de centeno. Indoramina. Yohimbina. Imidazolinas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 23 237-246
Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica beta. Clasificación y perfiles farmacológicos. Mecanismo de Acción. Usos clínicos. Bloqueadores alfa-beta.
Edgar Samaniego

CAPITULO 24 247-249
Agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas. Clonidina, guanfacina, guanabenzo, guanetidina, reserpina, alfametildopa, bretillo.
Edgar Samaniego

CAPITULO 25 251-260
Drogas colinérgicas. Ésteres de la colina. Alcaloides colinérgicos. Anticolinesterásicos reversibles e irreversibles. Intoxicación por órganofosforados.
Edgar Samaniego

CAPITULO 26 261-267
Drogas anticolinérgicas. Colinolíticos antimuscarínicos. Sustitutos de atropina. Midriáticos. Espasmolíticos. Antiparkinson. Antiasma. Drogas contra la incontinencia.
Edgar Samaniego

SECCIÓN IV : FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR

CAPITULO 27 269-280
Drogas que afectan la contractilidad del miocardio. Glicósidos cardíacos. Perfil farmacológico, mecanismo de acción, farmacopatología. Cambios electrocardiográficos. Niveles séricos ideales. Intoxicación digitálica y tratamieto.
Felipe Sánchez

CAPITULO 28 281-304
Drogas depresoras del músculo cardíaco. Mecanismos básicos para la producción de arritmias. Fármacos antiarrítmicos. Clasificación. Bloqueadores de los canales de sodio. Bloqueadores beta. Fármacos que prolongan la repolarización. Calcio-antagonistas. Adenosina, digoxina, atropina.
Edgar Palacios

CAPITULO 29 305-322
Fármacos antianginosas. Nitritos. Calcio antagonistas. Beta bloqueadores. Drogas que interfieren con la función plaquetaria. Asociación de fármacos antianginosos.
Edgar Samaniego-Gilberto González

CAPITULO 30 323-333
Renina y angiotensina. Funciones de angiotensina II. Sistema renina angiotensina local. Inhibidores de la ECA. Antagonistas de los receptores de angiotensina.
Edgar Samaniego

CAPITULO 31 335-359
Drogas antihipertensoras. Principios terapéuticos. Diuréticos. Bloqueadores beta-adrenérgicos. Bloqueadores alfa-adrenérgicos. Adrenolíticos de acción central. Adrenérgicos de acción periférica. Vasodilatadores directos. Calcio antagonistas. Abridores de los canales de potasio. Inhibidores de la ECA. ARA.
Ricardo Hidalgo

SECCIÓN V : FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

CAPITULO 32 361-373
Medicamentos usados en el tratamiento del asma. Estimulantes beta-2. Inactivadores de adenosina. Drogas anticolinérgicas. Corticoides. Inhibidores de lipoxigenasa. Cromonas.
Hugo Romo - José Guanotasig

CAPITULO 33 375-386
Drogas antitusígenas, mucolíticos y expectorantes. Codeína. Dextrometorfano. Antitusígenos de acción periférica. Acetilcisteína. Carboximetilcisteína. Bromexina, ambroxol.
Mario Chancay- Ruben Macías.

SECCIÓN VI : FARMACOLOGÍA RENAL

CAPITULO 34 387-398
Diuréticos y drogas que inhiben el transporte tubular de ácidos orgánicos. Fisiología de la nefrona. Inhibidores de anhidrasa carbónica. Diuréticos osmóticos. Tiazídicos. Diuréticos de asa. Ahorradores de potasio.
Edgar Samaniego

SECCIÓN VII : FARMACOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

CAPITULO 35 399-409
Farmacología de la úlcera péptica. Antagonistas de gastrorreceptores H-2. Inhibidores de la bomba de protones. Protectores de la mucosa gástrica. Antiácidos. Sucralfato. Sales de bismuto. Análogos de prostaglandinas.
Freddy Ponce

CAPITULO 36 411-427
Farmacología de la motilidad gastrointestinal. Procinéticos. Antidiarreicos. Laxantes y catárticos. Eméticos y antieméticos. Fármacos que afectan la secreción biliar. Disociadores de cálculos.
Freddy Ponce - Luis Carrillo

SECCIÓN VIII : FARMACOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN UTERINA

CAPITULO 37 429-434
Drogas que estimulan la contractilidad uterina. Oxitócicos y uterotónicos. Oxitocina. Alcaloides ergóticos. Prostaglandinas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 38 435-441
Fármacos uterorrelajantes. Estimulantes betaadrenérgicos. Calcioantagonistas. Antiinflamatorios no esteroidales. Sulfato de magnesio.
Edgar Samaniego

SECCIÓN IX : FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

CAPITULO 39 443-457
Eicosanoides. Prostaglandinas. Prostaciclinas. Tromboxanos. Leucotrienos. Oxido nítrico. Factor activador de plaquetas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 40 459-471
Histamina, biosíntesis, degradación, funciones. Agentes antihistamínicos H-1: selectivos y no selectivos.
Antonio Salas

CAPITULO 41 473-479
Proteasas plasmáticas biorreguladoras. Efectos fisiofarmacológicos de las cininas. Inhibidores de calicreinas y cininas. Inhibidores de ECA y ATI.
Claudio Arcos.

CAPITULO 42 481-503
Inmunoreguladores. La respuesta inmunitaria. Fármacos inmunoestimulantes hematoprotectores, hematopoyetinas, interferones. Drogas inmunosupresoras: anticuerpos, ciclosporina. Tacrolinas. Globulina antitimocítica. Otros. Glucocorticoides. Citotóxicos. Muromonab-CD3. Productos biológicos.
Antonio Salas

CAPITULO 43 505-528
La reacción inflamatoria: consideraciones moleculares. Mediadores de la inflamación. Derivados del ácido salicílico: AINE. Derivados del ácido acético. Derivados del ácido propiónico, oxicamos. Sales de oro. Otros antiinflamatorios. Inhibidores COX-2 selectivos.
Enrique Granizo

CAPITULO 44 529-534
Analgésicos-antipiréticos: Derivados anilínicos: acetominofeno y pirazolónicos: fenilbutazona. Dipirona.
Luis Darquea

SECCIÓN X : FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

CAPITULO 45 535-547
Hormonas hipotalámicas. Consideraciones fisiológicas. GHRH, somatostatina, GnRH, TRH, CRH, Dopamina, oxitocina, vasopresina.
Víctor Pacheco

CAPITULO 46 549-558
Hormonas hipofisarias. Hormona de Crecimiento. Tiratropina alfa. Adrenocorticotropina Gonadatropinas.
Francisco Fierro Renoy

CAPITULO 47 559-572
Hormonas de la Corteza Suprarenal. Gluco y mineralocorticoides. Biosíntesis. Perfiles fisiofarmacológicos. Usos clínicos. Reacciones adversas. Inhibidores de la síntesis de corticoides.
Edmundo Torres - Raúl Jervis

CAPITULO 48 573-584
Fármacos que estimulan, reemplazan y deprimen la función tiroidea. Metabolismo del yodo. Perfil fisiofarmacológico de hormonas tiroideas. Usos terapéuticos. Agentes antitiroideos: cianamidas, yodo y medios de contraste.
Francisco Fierro Renoy

CAPITULO 49 585-594
Sustancias que participan en remodelamiento óseo. Paratohormona. Calcitonina. Vitamina D. Bifosfonatos.
Edgar Samaniego

CAPITULO 50 597-607
Fármacos hipoglucemiantes. Insulina: secreción endógena, acción biológica, control biológico de administración. Hipoglicemiantes orales: Sulfonilureas. Biguanidas. Inhibidores de alfa-glucosidasa. Tiazolidinodionas. Edulcorantes.
Edgar Samaniego - Walter De la Torre

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO 51 609-620
Farmacología de la secreción ovárica. Estrógenos naturales y de síntesis. Moduladores de receptores estrogénicos. Inhibidores de la síntesis. Progestágenos y antagonistas de progesterona.
Edgar Samaniego

CAPITULO 52 621-641
Farmacología de la ovulación. Inductores de la ovulación. Clomifeno y congéneres. Inhibidores de aromatasa. Contraceptivos esteroidales. Contraceptivos orales. Contraceptivos parenterales. Implantes subdérmicos.
José Durán

CAPITULO 53 643-650
Fármacos de acción andrógeno-anabólica. Testosterona. Esteroides anabólicos. Antiandrógenos. Andrógenos impedidos.
Edgar Samaniego

Tomo II

SECCIÓN XI : VITAMINAS

CAPITULO 54 651-659
Vitaminas liposolubles. Perfil fisiofarmacológico de las vitaminas A,D,E y K.
Elvira Marchán

CAPITULO 55 661-671
Vitaminas hidrosolubles. Vitaminas del complejo B. Nicotinamida. Ácido pantoténico. Vitamina C.
Edgar Samaniego

SECCIÓN XII : FARMACOLOGÍA DE LA PIEL

CAPITULO 56 673-685
Drogas utilizadas en el tratamiento de afecciones cutáneas. Demulcentes. Emolientes. Astringentes. Melanizantes. Desmelanizantes, Queratolíticos. Cáusticos. Antisudorales. Protectores solares. Corticoides tópicos. Antiparasitarios.
Jorge Ruíz

SECCIÓN XIII : FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CAPITULO 57 687-700
Mediación química de la comunicación central. Monoaminas. Aminoácidos. GABA, glicina, aminoácidos excitatorios. Péptidos opiáceos. Taquikininas. Sistema cannabinoide. Sistematización de fármacos que actúan en el SNC
Edgar Samaniego

CAPITULO 58 701-708
Estimulantes generales del SNC. Anfetaminas. Cocaína. Pemolina. Metilxantinas. Drogas que estimulan la respiración.
Edgar Samaniego

CAPITULO 59 709-718
Drogas Depresoras del SNC. Anestésicos generales. Etapas de la anestesia. Gases anestésicos. Óxido nitroso, xenón. Líquidos volátiles. Halotano, enfluorano, isofluorano.
Carmen Villa - Federico Santos (+)

CAPITULO 60 719-729
Anestésicos no volátiles. Barbitúricos y no barbitúricos. Propanidina, propofol, midazolam. Neuroleptoanestesia y neuroleptoanalgesia. Combinaciones farmacológicas.
Carmen Villa - Federico Santos (+)

CAPITULO 61 731-738
Alcohol: origen, caracteres farmacológicos. Intoxicación alcohólica. Metanol. Tratamiento de la intoxicación alcóholica
Edgar Samaniego

CAPITULO 62 739-747
Hipnosedantes. Barbitúricos. Benzodiazepinas. Hipnóticos no barbitúricos no benzodiazepinas. Intoxicación barbitúrica aguda. Tratamiento
Edgar Samaniego

CAPITULO 63 749-763
Analgésicos opioides. Alcaloides del opio. Receptores opioides. Morfina y morfinosímiles. Hipnoanalgésicos de síntesis. Dependencia y síndrome de retirada. Narcoantagonistas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 64 765-780
Drogas antiepilépticas. Clasificación de las crisis epilépticas. Fisiopatología de las crisis convulsivas. Mecanismo de acción y efectos adversos de drogas antiepilépticas. Hidantoinas. Oxazolidonas. Succinimidas. Acetilureas. Carbamazepina. Ácido Valproico. Benzodiazepinas. Vigabatrina. Lamotrigina. Levetiracetam y otras. Elección del antiepiléptico. Normas generales de tratamiento. Tratamientos selectivos
Edgar Samaniego Pontón

CAPITULO 65 781-792
Farmacología de los movimientos anormales. Medicamentos antiparkinson. Fármacos antiespásticos: baclofeno, toxina botulínica. Otros fármacos para trastornos del movimiento
Edgar Samaniego

CAPITULO 66 793-798
Farmacología de las demencias. Bases neuroquímicas y anatomopatológicas para el tratamiento. Inhibidores de colinesterasa. Otros fármacos
Edgar Samaniego

SECCIÓN XIV : PSICOFARMACOLOGÍA

CAPITULO 67 799-806
Introducción a la Psicofarmacología. Fármacos sicotógenos. LSD. Mezcalina. Anfetaminas. Fenciclidina. Marihuana.
Edgar Samaniego

CAPITULO 68 807-823
Drogas antisicóticas. Antisicóticos clásicos. Fenotiazinas sustituídas. Butirofenonas. Derivados de tioxanteno. Fármacos atípicos: Benzamidas, benzisoxazoles. Otros
Edgar Samaniego

CAPITULO 69 825-837
Fármacos usados en el tratamiento de los trastornos afectivos. Antidepresores triciclícos. IMAO. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina. Inhibidores de la recaptación de serotonina. Antidepresores atípicos. Inhibidores de la MAO. Drogas contra la manía
Edgar Samaniego

CAPITULO 70 839-847
Drogas ansiolíticas. Bases biológicas de la ansiedad. Benzodiazepinas. Buspirona. Hidroxicina. Otras sustancias
Edgar Samaniego

SECCIÓN XV : FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

CAPITULO 71 849-858
Anestésicos locales. Consideraciones preliminares. Clasificación. Mecanismo de acción. Caracteres ciméticos. Técnicas de administración
Rusell Masson, Edgar Samaniego Pontón

CAPITULO 72 859-864
Fármacos que producen bloqueo neuromuscular. Bloqueadores de receptores nicotínicos. Dantroleno
Edgar Samaniego

SECCIÓN XVI : FARMACOLOGÍA DEL TEJIDO SANGUÍNEO

CAPITULO 73 865-876
Drogas que retardan la coagulación sanguínea. Fármacos antiplaquetarios. Aspirina, ticlopidina. Heparina. Heparinas de bajo peso molecular. Sustitutivos de heparina. Anticoagulantes orales: warfarina.
Edgar Samaniego - Frank Weilbauer

CAPITULO 74 877-885
Drogas hemostáticas. Hemostasia. Sustancias que favorecen el funcionamiento de los vasos. Sustancias que favorecen el funcionamiento de las plaquetas. Vitamina K. Sustitutos de las plaquetas. Sustitutos de la coagulación. Sustancias que controlan la fibrinolisis
María Belén Mena - Claudio Cañizares

CAPITULO 75 887-894
Fármacos que favorecen la hematopoyesis. Hierro. Acido fólico. Eritropoyetina, cobre. Factores de crecimiento.
Edgar Samaniego

SECCIÓN XVII : FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS

CAPITULO 76 895-901
Fármacos antigotosos: Colchicina. Sulfinpirazona. Benzbromarona. Los AINE. Alopurinol
Luis Darquea

CAPITULO 77 903-920
Fármacos usados para tratar las dislipidemias. Diseño químico funcional de las lipoproteínas. Hiperlipoproteinemias. Resinas de intercambio iónico. Inhibidores de HMG-coenzima A reductasa. Fibratos. Antioxidantes. Ezetimiba
Juan Carlos Maldonado - Juan Páez

CAPITULO 78 921-936
Farmacología de los trastornos hídricos del organismo. Intercambio de agua y solutos. Trastornos clínicos del volumen y la osmolalidad. Requerimiento de líquidos y electrolitos. Soluciones para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. Sales de rehidratación oral. Nutrición parenteral
Hugo Romo

CAPITULO 79 937-943
Farmacología de los trastornos ácido-básicos. Acidosis y alcalosis respiratorias. Acidosis y alcalosis metabólicas. Preparados para el tratamiento de las alteraciones ácido-básicas.
Víctor Espinoza

CAPITULO 80 945-954
Aniones y cationes utilizados en clínica humana. Iones abundantes, Sodio, potasio, cloro. Iones no abundantes. Magnesio, calcio, zinc, cobre, cobalto
Víctor Espinoza.

SECCIÓN XVIII : DROGAS ANTIPARASITARIAS

CAPITULO 81 955-963
Drogas útiles para tratar infestaciones por protozoarios: amebiasis, giardiasis, tricomoniasis. Amebicidas luminales. Amebicidas de acción sistémica. Fármacos de acción mixta. Drogas para tratar giardiasis y trichomoniasis
José Rivera

CAPITULO 82 965-976
Agentes usados para combatir plasmodios. Caracteres anatomo-epidemilógicos de la malaria. Cloroquina. Amodiaquina. Diaminopirimidinas. Quinina. Mefloquina. Otros antimaláricos. Terapia combinada
Manuel Calvopiña

CAPITULO 83 977-989
Drogas usadas para tratar leishmaniasis. Tripanosomiasis. Toxoplasmosis. Los antimoniales pentavalentes. Nitrofuranos. Melarsoprol. Diamidinas. Suramina. Diamonipirimidinas
Manuel Calvopiña

CAPITULO 84 991-1004
Drogas usadas para tratar helmintiasis. Pirantel. Oxantel. Mebendazol. Albendazol. Piperazina. Praziquantel. Pirvinio. Levamizol. Niridazol. Tiabendazol. Metrifonato. Niclosamida. Oxamniquinas. Otros medicamentos
Manuel Calvopiña

CAPITULO 85 1005-1010
Drogas para combatir artrópodos. Escabicidas. Insecticidas, piretro, halogenados, anticolinesterásicos
Luis Darquea

SECCIÓN XIX: FÁRMACOS ANTIINFECIOSOS

CAPITULO 86 1011-1021
Introducción a la terapia antimicrobiana. Mecanismo de acción y clasificación de los antimicrobianos. Pautas de selección. Asociaciones de antimicrobianos……
Edgar Samaniego - Rubén Tinajero

CAPITULO 87 1023-1035
Resistencia bacteriana: Mecanismos de diseminación de los genes de resistencia. Resistencia de acuerdo a la clase de antimicrobiano. Manejo de infecciones causadas por cepas resistentes
Janeth Zurita

CAPITULO 88 1037-1047
Antibióticos betalactámicos. Penicilinas: naturales, penicilinas resistentes a la penicilinasa. Aminopenicilinas. Penicilinas antiseudomónicas
Edgar Samaniego

CAPITULO 89 1049-1059
Cefalosporinas. Clasificación. Cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación. Perfiles farmacodinámicos. Usos clínicos
Edgar Samaniego

CAPITULO 90 1061-1067
Nuevos antimicrobianos betalactámicos. Monobactámicos. Carbapenémicos. Inhibidores de betalactamasa
Byron Nuñez - Edgar Samaniego

CAPITULO 91 1069-1077
Antibióticos aminoglucósidos. Caracteres generales. Perfiles farmacológicos de los grupos de primera, segunda y tercera generación
Janeth Zurita

CAPITULO 92 1079-1085
Antibióticos de amplio espectro. Tetraciclinas. Cloranfenicol, perfil farmacológico.
Luis Darquea

CAPITULO 93 1087-1092
Macrólidos. Macrólidos de primera y segunda generación. Perfil farmacológico de lincosamidas. Ketólidos.
Edgar Samaniego

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO 94 1093-1098
Glucopéptidos. Vancomicina. Teicoplanina. Estreptograminas: quinuprístina. Oxazolidinonas: linezolid. Antimicrobianos inespecíficos. Pleuromutilinas.
Byron Nuñez - Edgar Samaniego

CAPITULO 95 1099-1105
Inhibidores de girasa. Quinolonas de primera, segunda, tercera y cuarta generación. Perfil farmacodinámico de fluorquinolonas.
Edgar Samaniego

CAPITULO 96.....1107-1116
Drogas antimicóticas. Fármacos contra micosis sistémicas y cutáneomucosas.
Byron Nuñez - Edgar Samaniego

CAPITULO 97.....1117-1126
Medicamentos antivirales. Singularidad biológica de los virus. Antivirales no VIH. Análogos de los nucleósidos, aminas tricíclicas. Inhibidores de neuraminidasa. Otros.
Edgar Samaniego

CAPITULO 98 1127-1139
Antirretrovirales. Inhibidores de transcriptasa inversa: Nucleósidos y nucleótidos. No nucleótidos. Inhibidores de proteasa. Otros.
Edgar Samaniego

CAPITULO 99 1141-1152
Fundamentos del tratamiento de la tuberculosis. Principios generales. Algunas consideraciones clínicas sobre el manejo antimicrobiano de la enfermedad. Isoniazida. Estreptomicina. Pirazinamida. Rifampicinas. Ethambutol. Etionamida. PAS. Cicloserina. Capreomicina.
Edgar Samaniego

CAPITULO 100 1153-1160
Fármacos para el tratamiento de la lepra. Clofazimina. Dapsona. Etionamida. Rifampicina.
José Rivera

SECCIÓN XX : SULFONAMIDAS Y ANTISÉPTICOS

CAPITULO 101 1161-1167
Sulfonamidas: Clasificación y perfiles farmacológicos. Quimioterapia de asociación. Cotrimoxazol.
Edgar Samaniego

CAPITULO 102 1169-1179
Antisépticos y desinfectantes, alcoholes, aldehidos, fenoles, oxidantes. Agentes tensioactivos. Compuestos halogenados, yodados, metálicos.
Luis Darquea

SECCIÓN XXI : QUIMIOTERAPIA DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

CAPITULO 103 1181-1195
Introducción. Principios terapéuticos de la quimioterapia. Resistencia a la quimioterapia. Agentes alkilantes: mostazas nitrogenadas, etileniminas, alquilsulfonas, nitrosoureas, triazenos.
Fernando Checa

CAPITULO 104 1197-1224
Antimetabolitos. Análogos del folato. Análogos de la pirimidina. Análogos de la purina. Análogos de la adenosina. Inhibidores de topoisomerasa. Antibióticos. Otros. Productos naturales. Grupo misceláneo.
Fernando Checa

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 54

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Elvira Marchán.

INTRODUCCION

Bajo la denominación de vitaminas se agrupan una serie de sustancias cuyos factores comunes son: tener naturaleza orgánica, ser indispensables para el desarrollo de las funciones metabólicas del organismo, actuar a dosis mínimas, carecer por sí mismas de valor energético e ingresar al organismo a través de los alimentos ya que éste, en términos generales, no es capaz de sintetizarlas.

El conocimiento de la existencia de factores esenciales para el desarrollo normal del organismo, que la observación ubicó luego, como componentes de la alimentación, data de hace varios siglos. Son clásicos los relatos sobre la aparición de algunas de las que se califican hoy como "enfermedades carenciales" que afectaban a la tropa en épocas de las cruzadas y diezmaban la tripulación de los barcos al comienzo de la era de las largas travesías en que las limitaciones alimentarias daban lugar al consumo de las respectivas reservas del organismo. Sin embargo, la precisión del factor determinante de algunas de esas diversas sintomatologías es un hecho apenas de nuestro siglo. Incluso la denominación de "vitaminas" para este grupo de substancias ocurre cuando Casimiro Funk (1911-12) le asigna este nombre al factor anti beri-beri, sintetizando en él la característica química de su estructura (amina) y la importancia vital de la sustancia encontrada, nombre que luego se generalizó para todos los otros factores que se acogen hoy bajo esta denominación.

ROL DE LAS VITAMINAS

Dada la naturaleza del rol que las vitaminas desempeñan en el organismo, es preciso hacer una diferenciación, en términos generales, entre su papel fisiológico y las acciones farmacológicas que pueden derivarse de una administración que sitúe sus niveles sanguíneos por encima de los requeridos para el desempeño fisiológico de estas sustancias

Así especificado el rol de las vitaminas, ubicamos sus acciones en tres tipos de intervenciones:

1. De carácter fisiológico: manifestada por las vitaminas que ingresan con la dieta regular en un individuo sano y normal:

   a) Actividad biocatalítica al ser integrantes de diversos sistemas enzimáticos en los que participan como coenzimas. Esto explica entre otras cosas las cantidades mí-

nimas que el organismo requiere de ellas para mantener la normalidad de los procesos en que intervienen. Es el caso de las vitaminas del complejo B por ejemplo;

b) Intervención en el desarrollo de procesos específicos que atañen al normal funcionamiento del organismo; por ejemplo, la participación de la vitamina K en el proceso de la coagulación sanguínea.

2. De carácter suplementario: manifestada a través de la administración de un medicamento específico o de aumento en la ingestión de un producto natural:

a) Actividad "fisiológica" de restitución de funciones o procesos alterados por déficit vitamínico ya sea de origen alimentario u orgánico, por ejemplo dieta deficiente o absorción deficiente de vitamina B en el síndrome de asa ciega;

b) Actividad preventiva de avitaminosis en los casos de requerimientos aumentados, por ejemplo embarazo, lactancia.

3) De carácter farmacológico: producida por la administración de preparados medicamentosos que por los altos niveles sanguíneos que proveen desarrollan acciones distintas a las fisiológicas; por ejemplo, signos neurológicos diversos en el lactante por sobredosificación de vitamina A.

DENOMINACION Y CLASIFICACION

La denominación inicial adoptada para las diversas vitaminas fue la de las letras del alfabeto pues al no conocerse su estructura química no había una forma precisa de nombrarlas. Esta forma de denominación se generalizó y perdura hasta hoy a pesar de que el aislamiento de estos factores desde sus fuentes naturales y la identificación de su composición química han permitido que se vaya dando a cada una la denominación química correspondiente y que además se establezcan sus respectivos nombres genéricos.

La forma alfabética de denominación y las razones anotadas para ello, impedían hacer para las vitaminas una clasificación basada en su composición química; la variedad de las funciones desempeñadas por ellas y la diversidad de sus fuentes naturales de origen tampoco eran factores que facilitaran la tarea, de modo que se adoptó como elemento de clasificación una propiedad física de estas sustancias: su solubilidad en grasa o en agua y así las encontramos divididas en dos grupos:

a) Liposolubles: Vitaminas A, D, E y K,

b) Hidrosolubles: Vitaminas del complejo B y vitamina C o ácido ascórbico.

VITAMINA A

Origen y química.

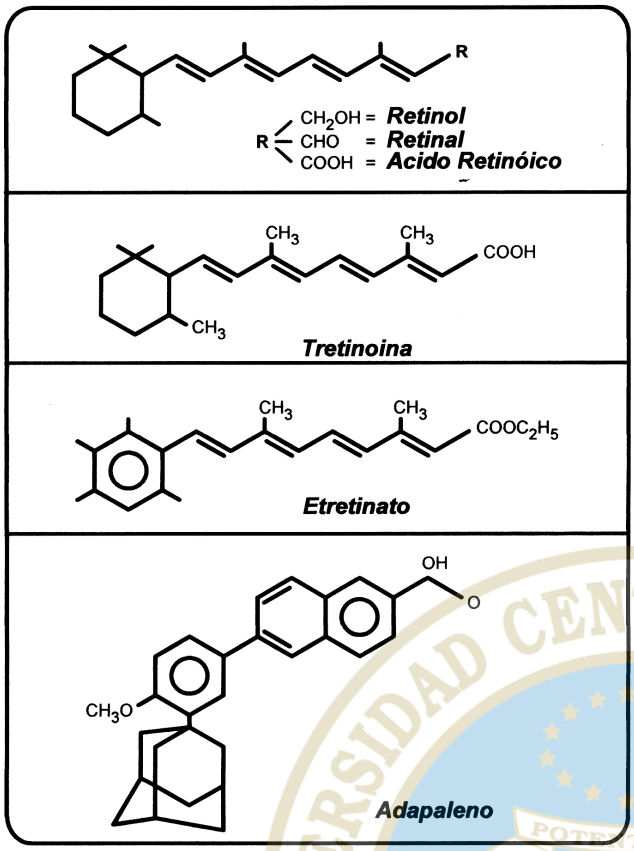
Con este nombre hoy se designan a una serie de compuestos derivados del núcleo químico β-ionona y que muestran las propiedades biológicas del retinol, sustancia con estructura de alcohol primario. Hay varios isómeros del retinol según la configuración cis trans que adoptan los dobles enlaces de la cadena lateral, mas, en el hígado de pescados que es fuente natural de vitamina A, se encuentran mezclas de los dos isómeros, pero predomina el isómero 11-cis que participa en la función visual, mientras el isómero **holo-trans-retinol** que se obtiene por síntesis.

El **ácido retinoico** tiene la misma estructura del retinol con oxidación del grupo alcohol terminal, es potente para favorecer el crecimiento del tejido epitelial aunque carece de actividad en la función visual. Los isómeros holo-trans y cis del ácido retinoico son más potentes que el retinol; el àcido holo-trans retinoico o **tretinoína** es la forma más activa de la vitamina A y su isómero 13-cis-retinoico o **isotretinoína** es menos tóxico.

Entre los análogos del àcido retinoico se encuentra el **etretinato** llamado retinoide de segunda generación y que funciona como profármaco pues se transforma en el organismo en su metabolito activo **acitretina**

Hay un grupo de retinoides llamados de " tercera generación " que optaron por el nombre de **arotinoides,** como el **adapaleno y tazaroteno** identificados por la presencia de dos anillos aromáticos en su estructura. (Figura 54.1)

El 3-dehidroretinol o **vitamina A2** es otro producto natural abundante en hígado de animales y pescados como atún y sardina, leche, queso, huevos. Por último, la vitamina A existe en calidad de provitamina en los compuestos llamados **carotenoides** siendo el más importante el trans-β caroteno presente sobre todo en verduras, frutas, zanahorias, cereales.



54.1 Estructura química de retinoides naturales y de síntesis.

Acciones fisiofarmacológicas

Cumplen los retinoides dos acciones importantes:

1. **En el mecanismo de la visión**. La correcta adaptación de la retina para la visión en la oscuridad requiere fundamentalmente el concurso de un pigmento fotosensible a la luz de baja intensidad en cuya síntesis interviene la vitamina A **la rodopsina** o púrpura visual presente en los bastones de la retina y constituida por una apoproteína, la **opsina** que va unida a un grupo prostético, el 11 cis-retinal el que a su vez se forma como producto de la oxidación del 11 cis-retinol o neo vitamina A. La rodopsina activada por un fotón de luz actúa sobre una proteina G especial llamada **transducina** que está conectada a una fosfodiesterasa la misma que actuando sobre GTP disminuye el cGMP que se hidroliza en decremento de la conductancia de los canales de sodio y aumento del potencial de transmembrana que viaja al cerebro vía nervio óptico.

2.- **En el mantenimiento de la integridad de los epitelios**. Se sabe que su presencia es esencial para la función normal de las células epiteliales, tejidos mucosecretores, osteoblastos y odontoblastos. Esta acción se cumple mediante acción de los retinoides sobre receptores nucleares AAR y RXR, el ligando para los primeros es el ácido retinoico y para los segundos, retinoides, hormonas esteroides, tiroxina., tal interacción influye sobre la expresión de genes que afectan el crecimiento, diferenciación y función de células blanco.

A más de lo que se anota, mencionamos que varios estudios epidemiològicos han demostrado relación inversa entre mortalidad por cáncer e ingestión de vitamina A, a su vez, la deficiencia de esta vitamina aumenta la sensibilidad a la carcinogénesis. En animales de laboratorio el efecto del retinol para revertir la progresión de células premalignas es claro, no así la inversión de células ya malignizadas.

Varias observaciones han establecido la relación entre la vitamina A y la inmunidad tanto celular como humoral, al menos la respuesta tanto del tétanos cuanto del sarampión mejoran con dietas suplementarias o administración farmacológica de la vitamina.

Farmacocinética

La provitamian A ingresa al organismo en forma de los pigmentos vegetales designados como carotenos. Una serie de reacciones enzimáticas permiten que a nivel de la pared intestinal ocurra el desdoblamiento de estos en dos moléculas de retinal las que luego se transforman en retinol, forma de absorción y de arribo a la circulación.

El retinol atraviesa la pared intestinal transformado en ésteres, en especial palmitato de retinol y a través de la circulación llega y se deposita en las células de Kupffer del hígado en donde se encuentra el mayor almacenamiento de esta vitamina en el organismo. En una siguiente etapa luego de la hidrólisis experimentada por acción enzimática, vuelve a la circulación sanguínea en forma de retinol en la que, unida a una globulina, mantiene niveles plasmáticos constantes.

La administración de vitamina A está destinada a incrementar la reserva hepática de modo que los niveles sanguíneos no aumentan en forma persistente sino cuando la capacidad de almacenamiento del hí-

gado se ha saturado. Del mismo modo estos no disminuyen sino cuando la reserva hepática empieza a evidenciar su déficit. Es importante pues la determinación de niveles sanguíneos de vitamina A, ya que puede servir para identificar una sobredosificación o estados precarenciales o carenciales de vitamina A.

Se elimina a través de dos mecanismos: 1) vía metabólica que a su vez comprende: a) excreción renal de productos de degradación; y, b) excreción de metabolitos a través de las heces como remanente no reabsorbido del ciclo enterohepático a que ella está sometida; y, 2) excreción por emuntorios en forma de vitamina A intacta lo que solo ocurre en pequeñas cantidades.

La leche materna la contiene en concentraciones adecuadas y constantes para el lactante aun a expensas de las reservas orgánicas como ha podido demostrarse en el caso de dietas deficientes y prolongadas.

Manifestaciones carenciales

Se han establecido en el adulto cifras entre 30 y 50 mcg/100 ml de plasma como los niveles normales señalándose valores inferiores a 10 mcg y superiores a 140 mcg/ 100 ml de plasma como evidencia de carencia y de hipervitaminosis A, respectivamente.

Dadas las condiciones de fácil absorción y almacenamiento de la vitamina A, una sintomatología carencial derivada de una dieta insuficiente, solo podría ocurrir a largo plazo cuando las reservas orgánicas se encuentren en un límite no compatible con los requerimientos del individuo. Sin embargo, tales manifestaciones pueden presentarse como una derivación de trastornos orgánicos diversos relacionados con deficiencias de la absorción, tales como obstrucción biliar, hepatitis, cirrosis, esteatorrea, etc.

Las manifestaciones de déficit o carencia están en relación con las funciones de la vitamina A en el organismo, de modo que se centran fundamentalmente en alteraciones de la capacidad visual y de la integridad de los epitelios. Aparecen signos de ceguera nocturna o nictalopía como manifestación temprana de carencia, que puede progresar a una xeroftalmia al producirse alteraciones graves de los epitelios oculares y llegar aun a la ceguera.

La piel se ve afectada con la aparición de una hiperqueratosis folicular y los epitelios mucosos de las vías respiratorias y urinarias parecerían volverse más susceptibles a diversas infecciones sin que esto último se haya logrado demostrar completamente.

Farmacopatología

Se hace referencia a los trastornos por administración de altas dosis de vitamina A, lo que puede dar origen a una intoxicación aguda o crónica según la magnitud de las dosis y el tiempo de administración. Cuando se presentan son generalmente iatrogenias consecuentes a medidas profilácticas o a tratamientos específicos a base de altas dosis de esta vitamina; solo en determinadas circunstancias son derivadas de la ingestión de origen exclusivamente alimenticio.

Se describe una sintomatología característica para el lactante y para el adulto: en el primer caso, nódulos subcutáneos, alteraciones óseas, detención del crecimiento, pérdida del apetito, piel seca, descamación y en los casos agudos, manifestaciones de hipertensión endocraneana, vómitos y otros signos neurológicos semejantes a los de un tumor cerebral. Para los adultos se menciona: fatiga, dolores musculares y osteoarticulares, pérdida del apetito, caída del pelo, nistagmus, hepatomegalia, depresión o esquizofrenia.

Reportes sobre malformación fetal se han registrado en relación con el uso de dosis altas de vitamina A en animales. Sin embargo, está generalizada la precaución de su uso en concentraciones más altas que las requeridas durante el período de embarazo en la mujer.

La tretinoína produce el "síndrome del ácido retinoico": fiebre, disnea, insuficiencia cardiaca. Etretinato e isotretinoina, igual que el anterior son muy teratógenos y producen sequedad de labios, boca, nariz, caída del pelo, exfoliación de palmas y plantas, distrofia de uñas y cuadro de tumor cerebral. El **adapaleno** da reacciones inflamatorias en el lugar cutáneo de aplicación.

Usos clínicos

El empleo de la vitamina A solo está justificado en el tratamiento de sus estados carenciales o en la prevención de los mismos en los que se incluyen los casos de requerimientos aumentados que mencionaron antes (embarazo, lactancia).

La sintomatología carencial cede rápidamente a la administración de dosis adecuadas de vitamina A las que oscilan entre 50.000 UI y 100.000 UI/día y en casos graves hasta 150.000 UI como dosis inicial.

Esta administración puede hacerse a través de preparaciones parenterales u orales según las necesidades del tratamiento.

Tretinoína e isotretinoina y adapaleno en forma de preparaciones tópicas sirven para el tratamiento del acné conglobata y vulgar; pero esta forma de administración no está relacionada con la actividad fisiofarmacológica de la vitamina A sino más bien con una acción exfoliativa producida por la irritación que ésta origina al aplicarse sobre la piel.

El etretinato se emplea en formas graves de psoriasis a razón de 1 mg/kg/dìa, coadyuvante en el tratamiento de ictiosis y enfermedad de Darier. El ácido holo-trans-retinoico, se administra con buenos resultados en leucemia promielocìtica aguda.

VITAMINA D

Origen

La vitamina D tiene como fuente de origen natural el reino animal, ya que se encuentra formando parte de los aceites extraídos del hígado de una variedad de peces -el bacalao aparece como el tradicionalmente más conocido aunque no el de mayor contenido-; y en concentraciones menores en productos como la leche y el hígado de res, la yema del huevo; la leche de mujer la contiene también aunque en muy poca cantidad. En el hombre, los mamíferos y las aves se la encuentra como resultado de la irradiación de una provitamina presente en su dermis, el 7 dehidrocolesterol que se transforma en colecalciferol o vitamina D3.

En la actualidad se cuenta también con una vitamina D sintética obtenida a partir de la irradiación ultravioleta, de una provitamina de origen vegetal, el ergosterol, lo cual da lugar a la formación de la vitamina D2 o ergocalciferol.

Estructura química

Tanto las vitaminas D3 y D2 como sus precursores, el 7 dehidrocolesterol y el ergosterol tienen químicamente el mismo origen, el colestano, hidrocarburo del que deriva también el colesterol. La fórmula estructural de estas sustancias las ubica como esteroles-alcoholes esteroides cuya diferencia estriba solamente en las modificaciones que aparecen en la cadena lateral ubicada en la posición 17 del anillo ciclopentanofenantreno.

Acciones fisiofarmacológicas

Están concentradas en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo:

1. Sobre el metabolismo fosfocálcico:

   La vitamina D interviene en forma activa tanto en el proceso de absorción intestinal como en la posterior movilización de estos iones dentro del organismo incluyendo su excreción renal.

a) La absorción oral de calcio que se realiza a nivel del intestino requiere de la intervención de una proteína transportadora del ion a través de la superficie mucosa de la pared intestinal; en la síntesis de esta proteína que se realiza a nivel del mismo intestino, interviene la vitamina D.

b) En el hueso sano, la vitamina D actúa sobre la movilización de calcio y fósforo interviniendo de este modo, junto con la hormona paratiroidea, en la regulación de las concentraciones plasmáticas de estos iones. En el hueso deficitario de calcio, promueve su calcificación a través de depósitos del mineral en el tejido osteoide del cartílago.(Cap.49)

c) La vitamina D interviene en la excreción renal de calcio y fósforo en cuya regulación también participa la hormona paratiroidea. En caso de raquitismo, la administración de esta vitamina, aparte de otras acciones, normaliza los niveles aumentados de excreción urinaria de fósforo a través del incremento de su reabsorción tubular.

2. En el hipoparatiroidismo:

   Dosis altas de vitamina D producen efectos similares a los de la hormona paratiroidea sobre el metabolismo fosfocálcico lo que justifica su administración en los casos de hipoparatiroidismo con una remisión satisfactoria de las manifestaciones de desequilibrio metabólico de estos iones. Se produce la recuperación de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo (aumento y disminución respectivamente) y la desaparición del cuadro tetánico que se origina por una hipocalcemia acentuada.

Farmacocinética

La vitamina D que ingresa al organismo por vía oral se absorbe a nivel del intestino contando con la

acción emulgente de las sales biliares. Cualquiera que sea la vía de administración utilizada: oral, intramuscular, subcutánea, piel intacta y la que proviene de la síntesis a nivel dérmico por irradiación del 7-dehidrocolesterol, llega a través de la circulación al hígado y luego al riñón, órganos en los cuales está sometida a la acción de procesos enzimáticos específicos que la transforman en metabolitos activos responsables de sus acciones a nivel intestinal, óseo y renal. Entre estos se han identificado como principales el 25-hidroxicolecalciferol o 25(OH)D3, de formación hepática que es el precursor del 1-25-dihidroxicolecalciferol o 1-25(OH)2D3 formado en el riñón y de acción intestinal y ósea y del 24-25 dihidroxicolecalciferol, de formación y acción renal.

La vitamina D que ingresa y se sintetiza en el organismo llega al hígado a través de la circulación unida a una proteína plasmática. Ocurre lo mismo luego con su metabolito 25(OH)D3 que es vehiculizado hasta el riñón por medio de una unión similar, mecanismo este que los protege de una inactivación de origen enzimático.

Es de importancia puntualizar, sin embargo, que drogas tales como el fenobarbital y otros anticonvulsivantes como la hidantoína, son capaces de provocar inducción enzimática que, al inactivar estos principios dan lugar a la aparición de los trastornos metabólicos propios de la carencia de vitamina D.

La vía más importante de eliminación de la vitamina D y de sus metabolitos la constituye la bilis, existiendo para ellos un proceso enterohepático de reabsorción.

Manifestaciones carenciales

El raquitismo en el niño y la osteomalacia en el adulto son las manifestaciones que identifican su carencia.

El aporte insuficiente de ella puede tener origen en un déficit alimentario, escasa exposición al sol, patologías relacionadas con mala absorción tales como esteatorrea, bajo aporte de sales biliares, etc, y/o alteraciones en su metabolización. La vitamina D que llega o se sintetiza en el organismo mantiene sus depósitos principalmente en el hígado, tejido adiposo, riñón; sin embargo, la cuantía de tales reservas es escasa de modo que cualquier alteración en su aporte normal, incluida la deficiente exposición a la luz solar, da origen a prontas manifestaciones de su carencia.

Farmacopatología

La administración de dosis altas y prolongadas de vitamina D conducen a la aparición de trastornos por hipercalcemia, cuya sintomatología variada abarca: cefaleas, debilidad muscular, cansancio, vómitos, diarreas, anorexia y trastornos específicos del metabolismo cálcico como: osteoporosis, calcinosis especialmente del riñón y vasos sanguíneos, hipercalcemia e hipercalciuria y albuminuria.

Usos clínicos

Acorde con las acciones fisiofarmacológicas descritas, las indicaciones específicas de la vitamina D se relacionan con la prevención y el tratamiento del raquitismo y la osteomalacia y en el hipoparatiroidismo.

La profilaxis del raquitismo incluye la administración de ella al recién nacido, a los niños poco expuestos al sol y durante los estados de requerimientos aumentados como embarazo y lactancia.

Debe incluirse la administración de vitamina D a dosis más altas para tratar el llamado raquitismo vitamínico-resistente que es consecuencia de un déficit en la producción del metabolito 1-25(OH)2D3 cuya síntesis no cubre debidamente los requerimientos de una correcta absorción y fijación ósea del calcio. Puede en este caso recurrirse también a la administración del metabolito específico del que se requieren dosis menores.(Véase calcitriol en Cap. 49)

VITAMINA E

Origen

Se encuentra principalmente en productos de origen vegetal entre los que destacan gérmenes de cereales como trigo y maíz; verduras como la lechuga, espinaca y coles; semillas de oleaginosas y sus aceites como maní y oliva. También, aunque con menor contenido se la encuentra en productos de origen animal como el hígado de ternera, huevos, muy escasamente en la leche de vaca; la leche de mujer la contiene en bajas concentraciones.

Actualmente se cuenta además con una vitamina E de origen sintético.

Estructura química

Bajo la denominación de vitamina E se agrupan una serie de compuestos a los que se denominan tocoferoles por poseer en común la estructura química denominada tocol, en la cual, radicales metilo va-

riables en posición y número -hasta tres- constituyen la diferencia entre unos y otros. De ellos el más importante y al que se le atribuye la mayor actividad biológica es el alfa-tocoferol o 5-7-8 trimetil tocol, siendo el isómero dextrògiro el más potente. (Fig. 54.2).

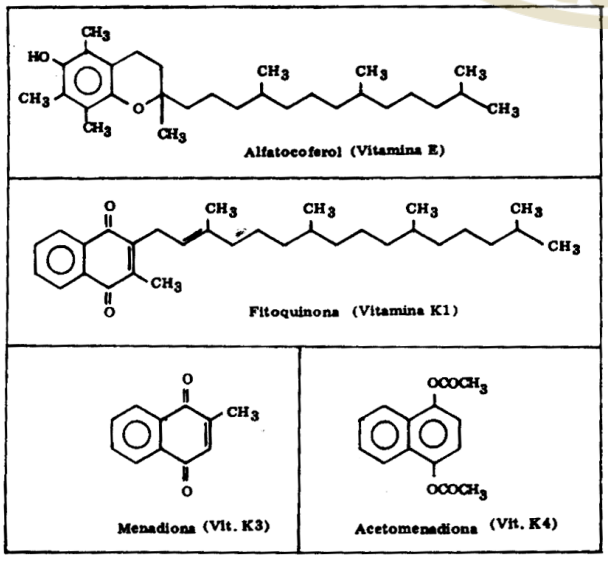
Acciones fisiofarmacológicas

En realidad en el hombre no se han llegado a establecer con claridad acciones específicamente atribuibles a la vitamina E salvo su poder antioxidante, sobre todo contra radicales libres provenientes de ácidos grasos poliinsaturados, de ahí su atractivo como protector fisiològico de las membranas celulares y útil en la preservación de determinadas sustancias como los carotenos, la vitamina A cuya absorción intestinal favorece y los ácidos grasos no saturados, especialmente en la membrana del eritrocito evitando su hemólisis.

Los hallazgos hechos a nivel de experimentación animal la muestran como activamente interviniente en los procesos de fertilidad, embarazo a término, en el mantenimiento de las condiciones de normalidad de la musculatura esquelética y del miocardio, sin que ninguna de ellas haya podido demostrarse en el humano como sensibles a la acción específica de la vitamina E.

Farmacocinética

Los ésteres del tocoferol, especialmente acetato, llegan al intestino a partir de la ingestión de los alimentos que los contienen, se hidrolizan y absorben a este nivel en presencia de sales biliares. Al llegar a la circulación se enlazan con las beta lipoproteínas depositándose luego en los músculos, en el hígado, el tejido adiposo, suprarrenales, útero y testículos. Reacciones de oxidación la transforman en ácido tocoferónico y luego por conjugación, en compuestos glucoronados que es como se eliminan por la orina; también lo hacen a través de la bilis.



54.2 Estructura química de vitaminas E y K

Manifestaciones carenciales

Dado que no se ha determinado para la vitamina E un rol específico, tampoco se ha descrito un cuadro carencial de este principio. Se estima que el aporte vitamínico de una dieta normal cubre adecuadamente cualquier requerimiento orgánico de ella al punto de no poderse apreciar verdaderamente una sintomatología deficitaria que le sea atribuible.

Sin embargo, el aporte alimentario podría no cubrir las necesidades mínimas si hay trastornos en su absorción intestinal como en el caso de un deficiente aporte de sales biliares o esteatorrea o requerimientos aumentados por incremento en la ingesta de ácidos grasos insaturados o por concentraciones insuficientes de betalipoproteínas plasmáticas.

Se describe también una relación entre cierto tipo de anemia hemolítica, trombocitosis, hemorragia intraventricular en niños prematuros y un déficit de vitamina E. Igualmente se habla de algún grado de responsabilidad en la aparición de la fibroplasia retrolental en el recién nacido, en la cual una posible deficiencia de vitamina E y por lo tanto de su acción antioxidante contribuirían a su desarrollo. Estas patologías estarían en relación con su dificultad de atravesar la barrera placentaria lo que origina un bajo nivel de ella en el recién nacido.

La vitamina E figura entre las vitaminas más inocuas sobre la que prácticamente no se reportan efectos tóxicos. Sintomatologías pasajeras como cefalea, debilidad muscular, se han asociado a dosis marcadamente altas y administradas en forma prolongada las cuales, por lo demás, no están justificadas.

Usos clínicos

Acorde con su acción comprobada se recomienda la administración de vitamina E junto con la vitamina A cuya absorción intestinal favorece, en casos de deficiencia para prevenir o corregir la distrofia axónica.

Otras indicaciones preconizadas a base de resultados de experiencias en animales, no se justifican

de ningún modo, pues las mismas trasladadas a la clínica humana no han dado ningún resultado aceptable, es el caso de cáncer, abortos, arterioesclerosis, quemaduras, infertilidad, vaginitis, menopausia.

Se ha reportado que determinado tipo de anemias observadas en niños de corta edad y malnutridos y en prematuros alimentados con productos artificiales ricos en ácidos grasos poliinsaturados, dan una evidente respuesta a la administración de vitamina E. Del mismo modo, trabajos de investigación al respecto informan de éxitos en la prevención de la ceguera por fibroplasia retrolental usando vitamina E, pero se requiere aún mayor información sobre el tema.

VITAMINA K

Origen

Debe su nombre a la palabra alemana "Koagulation", se la encuentra en la naturaleza en productos de origen vegetal tales como espinacas, coles, zanahorias, tomates y algunas frutas; y otros de origen animal como leche, hígado, carnes, huevos y se la identifica como vitamina K1, fitoquinona o fitomenadiona. Puede también ser sintetizada por bacterias que constituyen la flora normal del lumen intestinal como la Escherichia coli y a ésta se la designa como vitamina K2 menaquinona. Se tiene además una vitamina de origen sintético de notable actividad, la vitamina K3 o menadiol y un derivado del menadiol, vitamina K4, diacetato de menadiol o acetomenaftona.

Estructura química

Las vitaminas naturales K1, K2 y la vitamina sintética K3, tienen como base de su estructura el mismo núcleo químico 2 metil 1-4 naftoquinona que en el caso de las vitaminas K naturales lleva agregada una cadena lateral específica que identifica a cada una de ellas.

Las vitaminas naturales son particularmente liposolubles y la sintética K_3 pero esta tiene dos derivados hidrosolubles, el bisulfito sódico y la sal tetrasódica del éster difosfato; lo es también la vitamina K4. (Ver fig. 54.2).

Acciones fisiofarmacológicas

La única acción identificada plenamente para la vitamina K es su participación en el proceso fisiológico de la coagulación sanguínea promoviendo la síntesis de los factores II -protrombina-, VII -proconvertina-, IX -antihemofílico B- y X o factor Stuart, al estimular la transformación en ellos de una proteína específica que es el precursor común de dichos factores. (Capítulo 67)

Farmacocinética

La absorción intestinal de las vitaminas K naturales o sintéticas está en relación con sus características de solubilidad: las vitaminas K1, K2 y K3 como menadiona, requieren, al igual que las otras vitaminas liposolubles, de las condiciones que proporciona la acción emulgente de las sales biliares. El bisulfito, el difosfato sódico de menadiona y la acetomenadiona por ser en cambio derivados hidrosolubles no precisan de ella para su absorción. Llega al hígado a través de la circulación estableciéndose luego un círculo metabólico que la transforma en hidroquinona y parte de ella en un epóxido que da origen de nuevo a la vitamina K.

Se deposita preferentemente en el hígado aunque en cantidades escasas. Está en capacidad de atravesar la barrera placentaria y aparece también en la leche materna. Su vía de eliminación es metabólica y su excreción por las heces se debe más bien a los remanentes de la vitamina K2 sintetizada a nivel intestinal y no absorbida.

Manifestaciones carenciales

Dadas las facilidades de aporte dietético y de síntesis bacteriana intestinal, normalmente no existe déficit de esta vitamina. Sin embargo, pueden presentarse trastornos carenciales originados por una absorción deficiente cuyas causas son iguales a las mencionadas para las otras vitaminas liposolubles a lo que contribuye además el almacenamiento orgánico limitado en cantidad y en tiempo que caracteriza a la Vit. K.

Tales trastornos se relacionan con hipoprotrombinemia, la cual puede presentarse también por un daño en la célula hepática que impida la intervención de la vitamina K en la síntesis de la protrombina o como en el caso del recién nacido, por un déficit originado en su falta de flora intestinal que la sintetice y en la poca duración de la reserva que pueda traer de su vida fetal. La manifestación clínica siempre es la misma: tiempo de coagulación aumentado con tendencia a las hemorragias.

Farmacopatología

A pesar de la baja toxicidad de la vitamina K, sin embargo, es posible registrar algunos trastornos relacionados con la administración sobre todo de menadiona. En el recién nacido es importante la aparición de anemia hemolítica, bilirrubinemia y aun kernicterus que pueden ocurrir con la administración de la menadiona a él o a la madre especialmente en el tiempo final del embarazo. Esto tiene lugar por la competencia que se establece entre la menadiona y la bilirrubina ante el proceso de conjugación con el ácido glucorónico. También debe mencionarse la anemia hemolítica que se presenta en el prematuro y entre los que aparecen como más sensibles los niños con un déficit plasmático de alfa tocoferol (Ver Vit. E). Respuestas de tipo alérgico pueden presentarse en individuos sensibles las cuales ceden al interrumpirse su administración.

Usos clínicos

Están en relación con su papel dentro del proceso de la coagulación sanguínea, de allí que solo se justifique su empleo cuando existe una hipoprotrombinemia consecuente a hipovitaminosis K. Se señalan: síndrome hemorrágico del recién nacido, obstrucción biliar, fístula biliar, lesiones hepáticas y problemas de mala absorción intestinal que alteren la correcta utilización de esta vitamina: enfermedad celíaca, estaotorrea, sprue.

A esto debe agregarse la hipovitaminosis K, que tiene lugar como resultado de una utilización de anticoagulantes de tipo cumarínico y de indandionas frente a los cuales actúa como antídoto.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 55

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Edgar Samaniego R.

Se abordan un grupo de sustancias que se conocen como vitaminas del complejo B y la vitamina C o ácido ascórbico

VITAMINAS DEL COMPLEJO B

Cuando se inició el conocimiento de estas sustancias, varias se obtenían en la naturaleza de fuentes similares o de la misma, por ello, a pesar de notables diferencias asi estructurales cuanto de actividad fisiofarmacológica, se agruparon bajo común denominación. Son 11 estos componentes:

Tiamina (B1)	Acido pantoténico
Riboflavina (B2)	Acido fòlico
Piridoxina (B6)	Acido paraminobenzoico
Cianocobalamina (B12)	Biotina
Acido nicotínico	Colina
	Inositol.

Debido a su fuente de origen común las carencias derivadas de un aporte alimentario insuficiente afectan, en términos generales a todo el grupo, sin embargo, es posible identificar la prevalencia de alguna de ellas debido a las manifestaciones específicas que originan.

TIAMINA (Vitamina B1)

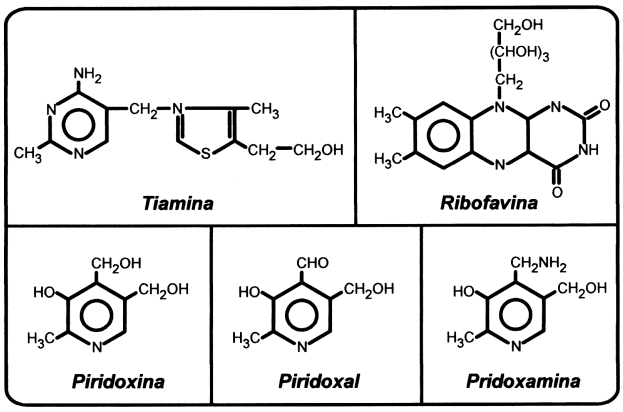
Origen

Conocida también como vitamina B1, aneurina o factor antiberi-beri, la tiamina es elaborada por síntesis natural que tiene lugar en productos vegetales. Se la encuentra principalmente en la corteza y en el germen de cereales como arroz, trigo, en las levaduras secas de cerveza y pan y en menor proporción en las legumbres. En el hombre y en los mamíferos existe también como producto de síntesis de las bacterias intestinales. Su presencia en productos de origen animal se debe a los aportes alimenticios que estos reciben.

Hoy se cuenta además con una vitamina B1 producto de síntesis hecha en el laboratorio y en consecuencia disponible a través de productos comerciales tales como: **sulbutiamina, benfotiamina, prosultiamina.**

Estructura química

Su estructura química está formada por dos anillos nitrogenados: uno piridínico y otro tiazólico unidos entre sí por un radical metileno que les sirve de puente. (Fig. 55.1).



55.1 Fórmulas estructurales de vitaminas pertenecientes al complejo B

Acciones fisiofarmacológicas

La participación en el metabolismo de los hidratos de carbono constituye la intervención fisiológica más importante de la tiamina. Lo hace actuando como una coenzima, la cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina (PPT) responsable de la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico que conduce a la formación de la importante coenzima A, que actúan en el ciclo de Krebs; su presencia es también básica en la catálisis mediada por transacetolasa , vía alterna para la oxidación de la glucosa; este camino sirve para conocer la deficiencia de tiamina midiendo la transacetolasa en los eritrocitos. Es así mismo importante su participación en los mecanismos de conducción de los potenciales de acción en el sistema nervioso periférico y en la transmisión a nivel neuromuscular. Estas acciones explican que su presencia en niveles adecuados sea vital para el funcionamiento del organismo que precisa del aporte energético que le suministran los hidratos de carbono y que requiere de un funcionalismo adecuado nervioso y cardiovascular.

Farmacocinética

La absorción intestinal es la vía normal de ingreso al organismo de la vitamina B1 proveniente de la alimentación, lo hace por difusión pasiva y transporte activo, este último es afectado por el alcohol; sin embargo, son mayores los porcentajes de absorción que se obtienen por vía intramuscular o subcutánea cuando se requiere una administración especialmente segura. A nivel de célula hepática principalmente, ocurre la fosforilación que la transforma en su derivado activo, el pirofosfato de tiamina (PPT) o **cocarboxilasa**. Circula en la sangre y se deposita en varios lugares del organismo pero de preferencia en el hígado, cerebro, riñones y corazón. Este almacenamiento tiene niveles limitados y relativamente escasos los cuales pueden ser a corto plazo insuficientes si no se cuenta con su oportuna restitución, de ahi la necesidad de un aporte alimentario constante y un suministro expresamente incrementado si sus requerimientos normales se elevan. El organismo autorregula la ingesta-excreta de tiamina, de modo que si la reserva es máxima, el transportador de membrana se satura y se limita el ingreso, al mismo tiempo que aumenta la excreción renal de la vitamina.

El pirofosfato de tiamina se transforma en una serie de metabolitos no todos identificados los cuales se eliminan del organismo a través de la orina y en cantidades mínimas por el sudor. En la orina y en las heces se puede encontrar tiamina no modificada proveniente de la administración de dosis excesivas que el organismo no utiliza o, en el caso de las heces, como resultado de una defectuosa absorción intestinal.

Manifestaciones carenciales

La termolabilidad de la tiamina, el lugar en que se encuentra en algunos alimentos que la contienen (corteza de arroz, por ejemplo) y la forma como estos se manipulan pueden ser causas de aporte insuficiente en las dietas. Además existen deficiencias por causas endógenas tales como mala absorción, vómito, diarreas, requerimientos aumentados no cubiertos. El alcoholismo es la causa más frecuente de deficiencia de tiamina en todo el mundo. La hipovitaminosis B1 se manifiesta por la siguiente sintomatología:

- Sistema nervioso central: depresión, irritabilidad, dificultad de concentración.
- Sistema nervioso periférico: parestesias y algias de los miembros inferiores, hiperreflexia patelar.
- Aparato cardiovascular: insuficiencia cardíaca reconocida por taquicardia, disnea, edema, hipotensión.
- Manifestaciones generales: anorexia, náuseas, vómitos, disminución de peso.

Varias o todas de esta manifestaciones configuran los síndromes de Wernicke-Korsakoff, beri-beri o polineuropatìa alcohólica que en buena medida ceden a la administración de tiamina.

Farmacopatología

En términos generales no se reportan problemas tóxicos producidos por la administración de tiamina incluso a dosis altas; sin embargo, se debe tener

presente la respuesta de sensibilización individual de naturaleza alérgica, que aunque como un hecho ocasional puede ocurrir al administrársela por vía intravenosa.

Usos clínicos

La tiamina solamente se indica cuando hay carencia comprobada o incremento fisiopatológico de sus requerimientoas. De este modo se señalan en primer término el beri-beri, tanto en su forma clásica como subclásica o deficiencia leve de tiamina. También está el tratamiento del alcoholismo crónico que origina a la postre una serie de trastornos orgánicos que impiden la absorción intestinal de la tiamina o su posterior transformación hepática en producto biológicamente activo.

Debe además administrarse en los casos de requerimientos aumentados como embarazo, trastornos de la absorción, eligiendo las vías de administración de acuerdo a las condiciones del individuo. Las dosis varían entre 10 a 100 mg por día

Si no hay déficit de tiamina o incremento de su necesidad y se administra la vitamina para profilaxia o tratamiento de otros menesteres, la eficacia es nula, de modo que el modo necio de insistir en su prescripción no se identifica con otro interés que no sea el mercado.

RIBOFLAVINA (Vitamina B2)

Origen

La vitamina B2, riboflavina o lactoflavina se presenta como un pigmento amarillo-anaranjado profusamente distribuido en la naturaleza; es un producto de síntesis en el reino vegetal en el cual sus fuentes más importantes la constituyen cereales como el trigo (grano, germen, harina), legumbres, frutas y levaduras, brócoli, espinacas; también es sintetizada por algunas bacterias intestinales. En el reino animal está presente en la carne y vísceras de ganado, en la leche, huevos y en varias especies de pescado. Al igual que la tiamina, su presencia en este reino es el resultado de la ingesta a través de la alimentación. También existe como producto obtenido por síntesis en el laboratorio.

Estructura química

El nombre de riboflavina expresa la contracción de los integrantes de la molécula: la **ribosa**, azúcar pentocarbonada que constituye la cadena lateral adosada al C9 de una **flavina**, compuesto nitrogenado heterocíclico correspondiente a la aloxazina (Fig. 55.1).

Acciones fisiofarmacológicas

El aporte fundamental de la riboflavina en el organismo es su participación como coenzimas de gran cantidad de flavoproteinas que participan en una serie de reacciones generadoras de energía. Tal intervención ocurre a través de la formación, a base de riboflavina, de los núcleos prostéticos de enzimas específicas llamadas flavoproteínas: el flavinmononucleótido (FMN) y el flavinadeninadinucleótido (FAD) los cuales, actuando como transportadores de electrones garantizan las reacciones de óxido-reducción en diversos puntos de la cadena respiratoria.

Es importante además la participación de la riboflavina en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y purinas y en el de los ácidos grasos en cuya degradación y síntesis intervienen las flavoenzimas de las que ella forma parte.

Farmacocinética

En la parte alta del intestino y mediante fosforilación se produce la absorción fácil de esta vitamina, usando mecanismos de transporte activo. En la luz se encuentran como FMN o FAD, presumiendose que allí se hidrolizan transformàndose en riboflavina libre la cual atraviesa la pared intestinal en donde tiene lugar un proceso de fosforilación que la transforma de nuevo en FMN el cual, ligado a la albúmina plasmática es conducido por la circulación portal hasta el hígado en donde se convierte en FAD; mayoritariamente bajo esta forma se almacena en los tejidos, con preferencia en el hígado, riñón y corazón; en estos lugares de depósito puede sufrir la acción hidrolizante de fosfatasas y nucleótidasas que lo transforman otra vez en FMN y riboflavina libre, de modo que en todo el organismo se produce este proceso de interconversión de las tres formas.

Los tejidos tienen una baja capacidad de almacenamiento de ahí que las sobredosis se pierden por los emuntorios, habida cuenta que fármacos como cloropromazina o cobre afectan su almacenamiento.

La vía de excreción más importante es la urinaria contando poco lo que puede eliminarse a través de la bilis, el sudor y la leche.

Se estima que el índice de excreción de la riboflavina varía en relación con su ingesta y que un nivel de eliminación inferior a 27 ug de riboflavina/gramo de creatinina es un índice de deficiencia de esta vitamina.

Manifestaciones carenciales

En términos generales no hay una clara identificación de manifestaciones carenciales atribuibles en forma específica a la falta o deficiencia de riboflavina y se estima que una dieta equilibrada es suficiente para suministrar los requerimientos diarios de un individuo normal. La posibilidad de carencia puede tener relación con una absorción deficiente lo cual acarrea una carencia de múltiples factores o con una alimentación realmente escasa o desequilibrada en la cual el consumo de hidratos de carbono y grasas sea marcadamente alto y el de proteínas en cambio bajo con lo que se aumentarían los niveles de requerimiento orgánico de esta vitamina participante, como se ha visto, en los procesos de metabolismo de estos nutrientes y sin que se de al mismo tiempo un aumento de la ingesta de los alimentos que la contienen. Puede también ocurrir esto en lactantes que reciben leches artificiales y recién nacidos sometidos a terapia con luz ultravioleta

Entre las manifestaciones de carencia se presentan: fisuras de los ángulos de la boca o queilosis, enrojecimiento de los labios, queratitis, dermatosis seborreica de ubicación diversa, sobre todo facial. Ocurren también cambios característicos en las membranas mucosas, inflamación de la lengua y denudación de los labios.

No existen evidencias de reacciones tóxicas originadas por la administración, inclusive de dosis altas, de riboflavina.

Usos clínicos

Solo en los casos en que hubiesen marcados indicios de deficiencias específicas de riboflavina se justifica su administración en forma aislada o cuando se trate de prevenir tal deficiencia como en el caso de interferencias originadas por la administración de determinados fármacos. La administración de 400 mg /día en la cefalea migrañosa ha dado resultados alentadores.

La arriboflavinosis es excepcional de modo que la sintomatología que se presenta va asociada a una carencia múltiple y cede a la administración conjunta de varias vitaminas.

PIRIDOXINA (Vitamina B6)

Origen

La vitamina B6 se encuentra ampliamente repartida en la naturaleza formando parte de los elementos nutritivos de una larga lista de productos de ingestión diaria: cereales, levaduras, carnes rojas, vísceras, huevos, leche, verduras y frutas la contienen en cantidades que cubren los requerimientos diarios del organismo.

Tres compuestos presentan actividad catalogada como vitamina B6: piridoxina, piridoxal y piridoxamina, cuyas diferencias radican en la sustitución del C4 del grupo piridina. (Figura 55.1)

Propiedades fisiofarmacológicas

La función más importante es su participación como coenzima en un considerable número de sistemas enzimáticos, así, las transaminasas, que intervienen en la síntesis de los ácidos glutámico, pirúvico, oxalacético, entre otros, tienen al fosfato de piridoxina como parte esencial de su zona activa. Debido a que la transaminación se realiza a través de reacciones reversibles, estas enzimas -y en consecuencia su coenzima- participan tanto del catabolismo como de la síntesis de los aminoácidos.

Es importante su intervención en la síntesis de las aminas biógenas a través de reacciones de descarboxilación de aminoácidos en las que actúan también como coenzima de las descarboxilasas responsables de la reacción. Por este proceso se obtienen, a nivel de diversos tejidos, incluidos el del corazón, cerebro e hígado, la histamina, serotonina, tiramina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, entre otras. También el ácido gamaaminobutírico, (GABA) se obtiene con la intervención del fosfato de piridoxal en reacciones de transaminación y descarboxilación sucesivamente.

Farmacocinética

La vitamina B6 se absorbe fácil y rápidamente a través de la mucosa intestinal y ocurre lo mismo cuando se la administra por vía parenteral. Cualquiera que sea su forma química de ingreso al organismo -piridoxina, piridoxal o piridoxamina- son las formas esterificadas de fosfato de piridoxal y de piridoxamina las que desempeñan el papel fisiológico de esta vitamina. Esta esterificación ocurre a nivel del alcohol primario ubicado en la posición 5 del anillo piridínico mediante una reacción de fosforilación. Se distribuye a través de los tejidos del organismo transfor-

mándose en parte en un metabolito inactivo, el ácido piridóxico. La vitamina B6, tanto las 3 formas descritas inicialmente como sus derivados fosforilados y su producto metabólico, se excreta mayoritariamente por la orina. Las pequeñas cantidades que pueden hallarse en las heces posiblemente provienen de la síntesis que tiene lugar a nivel de la flora intestinal la cual ocurre a la altura del colon y cuya magnitud no tiene trascendencia en la cuantificación de la vitamina absorbida por vía intestinal.

Manifestaciones carenciales

Considerando que el requerimiento diario es de 2 mg y que esto aporta con creces una dieta común, la carencia es excepcional y coexiste con síndromes deficitarios de otras vitaminas; sin embargo, tales deficiencias pueden presentarse por absorción deficiente, dietas desequilibradas con una carga mayor de proteínas, embarazo y en lactantes alimentados con leche de escaso contenido de esta sustancia. Es más importante la hipovitaminosis originada por la administración de fármacos que actúan como antagonistas específicos de la vitamina B6, tales como la d-penicilamina, los contraceptivos orales y sobre toda la isoniacida, hidralazina, cicloserina.

Los síntomas de la carencia se refieren a trastornos del SNC traducidos como polineuritis y aun convulsiones. Aparecen además dermatosis diversas similares a las descritas para la carencia de riboflavina, anemia microcítica hipocrómica.

No se señala una sintomatología producida por reacciones tóxicas debidas a la administración incluso de dosis altas, de vitamina B6.

Usos clínicos

En primer lugar se anotan los casos de nutrición y absorción deficientes por alcoholismo crónico, profilaxis de daños ocasionados por isoniazida y las otras sustancias arriba mencionadas, siendo necesario dosis de 50 mg/día.

Se describe también un tipo de anemia hipocrómica que responde satisfactoriamente a la administración de B6.

Para otras indicaciones tales como hiperemesis gravídica lesiones musculares atróficas, epilepsia y trastornos varios de origen nervioso, no se ha podido justificar la administración de esta vitamina, de modo que el anecdotario sobre sus milagros, son eso: anécdotas innecesarias.

VITAMINA B12

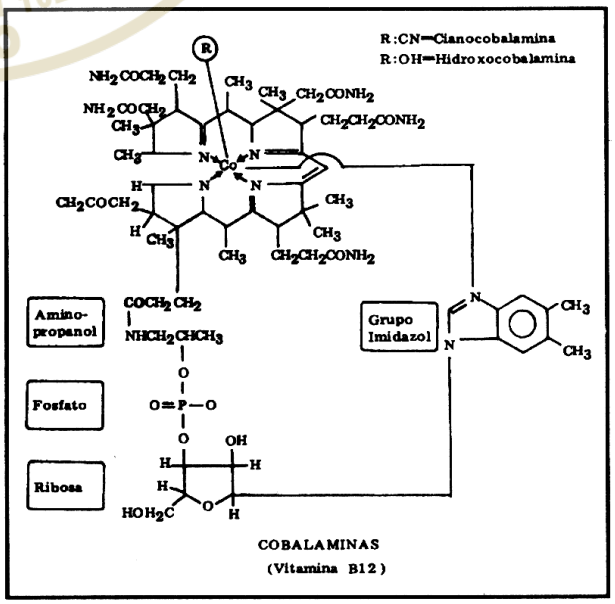
Origen

La vitamina B12 es un producto exclusivo de síntesis de microorganismos; se obtiene de este modo en las diversas especies animales pero al hombre solo le llega a través de la alimentación o en forma expresa por medio de la administración de fármacos que la contengan.

Estructura química

También en este caso son varios los principios que presentan actividad de vitamina B12 a los que se los designa globalmente como cobalaminas de las cuales la cianocobalamina y la hidroxocobalamina aparecen como las más importantes del reino animal y se las usa farmacologicamente por su buena absorción y estabilidad.

Su compleja estructura química parte de la cobalamina, molécula formada por cuatro anillos pirrólicos y un átomo de cobalto que, a manera de núcleo, está enlazado a los cuatro nitrógenos pirrólicos. La cobamida a su vez se liga a través de un puente de aminopropanol-fosfato-ribosa al 5-6 metilbenzilimidazol el cual también está unido al cobalto por uno de los nitrógenos de su anillo imidazólico. Esta estructura corresponde a las cobalaminas en general, diferenciándose la ciano y la hidroxocobalamina por la presencia del grupo CN o OH respectivamente que van unidos al cobalto. (Fig. 55.2).



55.2 Complejo molecular de la vitamina B-12

Acciones fisiofarmacológicas

A semejanza de las otras vitaminas del grupo B, ella, actuando como coenzima, interviene en una serie de reacciones enzimáticas fundamentales para el crecimiento y replicación celular. El trabajo de metilación que cumple esta vitamina es fundamental para la síntesis de la metionina, ella se transforma en 5-adenosilmetionina que dona radicales metilo en reacciones tan tascendentes como la síntesis de fosfatidilcolina, metilación de catecolaminas, síntesis de melatonina y carnitina, metabolización de histamina, maduración de eritrocitos.

Así mismo, al intervenir en la síntesis de los ácidos grasos actuando como coenzima 5 adenosilcobalamina, auspicia la formación de la correspondiente fracción grasa de la mielina, factor importante en el mantenimiento de la integridad del sistema nervioso central.

Farmacocinética

La vitamina B12 ingresa con la alimentación en forma de un complejo proteínico del que se libera por acción del pH gástrico y proteasas pancreáticas; luego se une a una glucoproteína segregada por las células parietales del estómago y que se conoce como "factor intrínseco" con la cual la vitamina B12 se liga y avanza, a través del íleon protegida con esta unión, de la acción de las enzimas intestinales. En la porción terminal del íleon existen receptores específicos sobre los que el complejo se fija. El desdoblamiento en este punto del complejo factor intrínseco-vitamina B12, por fijación del primero, libera a la vitamina B12 permitiéndole penetrar en la célula intestinal donde, en los microsomas y mitocondrias se transforma parcialmente en coenzima B12 (5-desoxiadenosilcobalamina), llegando luego a la circulación portal.

Se transporta a través de la circulación unida a proteínas plasmáticas, una, la transcobalamina II que la conduce hasta los diferentes tejidos; y otra, la transcobalamina I que le sirve de almacenamiento al mantenerse circulando por un tiempo unida a ella.

Se deposita en forma preferente en el hígado (90% del contenido total) en donde se transforma también en sus productos biológicamente activos, las coenzimas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina. El paso de estos productos a la médula ósea es causa de su intervención en la eritropoyesis.

Se elimina en un porcentaje importante a través de la bilis, una parte se somete a circulación enterohepàtica y es importante en cuanto su interferencia por fármacos causa deficiencia; lo hace también por la orina en donde las concentraciones que se encuentran guardan relación directa con las cantidades de vitamina B12 que ingresan al organismo, elevándose sensiblemente cuando los sujetos han recibido dosis farmacológicas.

Manifestaciones carenciales

Estas son, como en el caso de las otras vitaminas una derivación directa de sus acciones fisiológicas, se deben más que a déficit dietario a trastornos en la absorción. Esta mala absorción puede tener como origen causas diversas, tales como niveles subnormales de producción de ácido clorhídrico y/o pepsina gástrica; deficiente producción de factor intrínseco (dificultad de transporte hasta los puntos específicos de absorción intestinal); alteración de la mucosa del íleon terminal en donde están localizados los receptores específicos. A estas causas pueden sumarse otras de origen congénito entre las que destaca por su gravedad la ausencia de una u otra de las transcobalaminas transportadoras o de factor intrínseco.

Independientemente del origen de la carencia, la falta prolongada de niveles adecuados de vitamina B12 se traduce por la aparición de trastornos hematológicos y neurológicos consistentes en alteraciones en la producción normal de elementos hematopoyéticos, eritrocitos, leucocitos, trombocitos con predominante formación de megaloblastos; y en manifestaciones neurológicas diversas relacionadas con la deficiente formación de mielina que aparecen como trastornos de evolución lenta pero de avance constante. Todo esto se traduce en los cuadros de anemia perniciosa y daño irreversible del SNC: astenia física y psíquica, cansancio, palidez acentuada, anorexia, parestesias sobre todo a nivel de extremidades, cambios en la sensibilidad profunda y aun manifestaciones de un comportamiento depresivo, pérdida de la visión, pérdida de la memoria.

No se registra información sobre manifestaciones tóxicas debidas al consumo de dosis altas de vitamina B12.

Usos clínicos

Su indicación fundamental constituye las anemias macrocíticas megaloblásticas y en primer lugar la anemia perniciosa cuyo cuadro hematológico y neurológico cede rápidamente a la administración pa-

renteral de vitamina B12 debiendo mantenerse esta administración de por vida pues el cuadro tiene su origen en una deficiencia no recuperable de la formación de factor intrínseco gástrico. Otras anemias tales como la macrocítica tropical y del embarazo y megaloblástica infantil, tienen una respuesta limitada al tratamiento con vitamina B12 pues generalmente el factor deficitario es el ácido fólico y responden mejor a su administración.

La utilización de la vitamina B12 en el tratamiento de diversas neuropatías en razón de pretendidas propiedades antiálgicas, no ha tenido hasta el presente la comprobación científica que justifique su uso en ellas.

Las preparaciones comerciales existentes contienen vitamina B12 ya sea como hidroxocobalamina o cianocobalamina. Se anotan índices de absorción distintos para ambas, registrándose niveles circulantes más altos y rápidos con la primera, los que descienden luego hasta estandarizarse en valores farmacológicamente útiles; en tratamientos de mantenimiento la cianocobalamina sostiene correctamente tales niveles sin diferenciación alguna con la hidroxocobalamina. Se anota también la existencia de preparados comerciales de coenzima B12 con una actividad similar a la de las cobalaminas mencionadas.

Deben administrarse dosis corrientes de 100 mcg /día y en fases agudas hasta 1 mg, las dosis superiores no tienen utilidad por cuanto se depuran por la orina, tampoco tienen eficacia en neuropatías de origen diverso al déficit de cobalamina, hepatitis vírica, alteraciones siquiátricas, esclerosis múltiple.

ACIDO NICOTINICO (Vitamina PP)

Dado que, tanto el ácido nicotínico o niacina como la nicotinamida o niacinamida poseen una actividad vitamínica similar, tienen similares fuentes naturales de origen; en el interior del organismo este se transforma en aquella y a ambos se los identifica como factor PP (preventivo de la pelagra), se hará aquí una descripción conjunta de los dos.

Origen

Estos principios considerados como otros integrantes del complejo de vitaminas B, existen mayoritariamente como resultado de síntesis en productos de origen vegetal; se los encuentra en cereales como trigo, arroz -salvado y harina-, cebada, etc.; también en legumbres, verduras y algunas frutas; lo sintetizan además ciertas bacterias intestinales como ocurre en el hombre; se lo encuentra, aunque en bajas cantidades, en productos de origen animal como carnes y pescado; y es obtenido por síntesis en la industria farmacéutica.

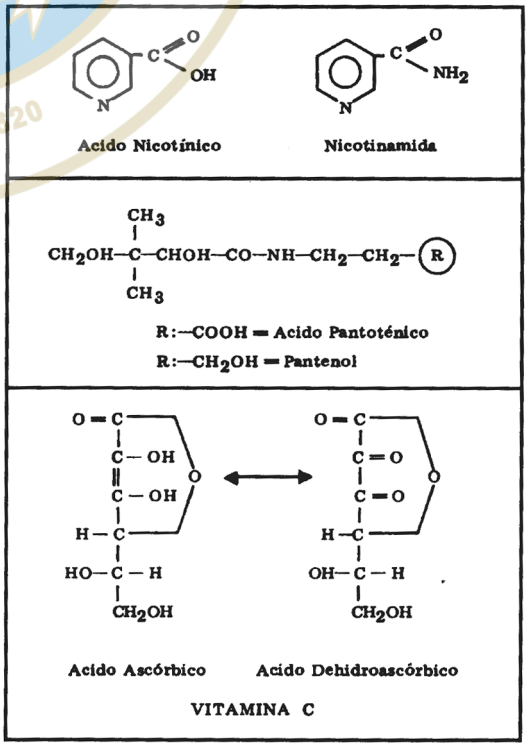
Químicamente el ácido nicotínico es un derivado piridínico que corresponde al ácido piridín-beta carboxílico; y la nicotinamida es su amida correspondiente (Fig. 55.3).

Acciones fisiofarmacológicas

Se distinguen en primer lugar las acciones derivadas de la acción vitamínica de estos principios:

Al igual que otras vitaminas del complejo B, el factor PP participa como coenzima de unas 40 deshidrogenasas que catalizan reacciones de óxido-reducción indispensables para la respiración celular, para actuar debe transformarse en nicotinamida-adenina-diclueótido (NAD) y nicotina-adenina-dinuclèptido fosfato, NADP, los mismos que trabajan como elementos oxidantes, aceptando electrones e hidrógeno para formar: NADH y NADPH sobre las cuales al fin actúan las flavoproteinas reoxidándolas.

A más de su actividad vitamínica el ácido nicotínico posee propiedades farmacológicas como vasodilatador e hipolipemiante las cuales se han revisado en los capítulos 29 y 77.



55.3 Fórmulas estructurales de varias vitaminas hidrosolubles

Farmacocinética

Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben fácilmente por vía intestinal llegando a través de la circulación portal al hígado en donde el ácido nicotínico se transforma en nicotinamida luego de pasar por NAD. Otra fuente de origen la constituye el aminoácido triptofano que llega también al organismo como componente de los alimentos. Por vía circulatoria y unidos a fracciones proteicas llegan a diversos tejidos del organismo en donde se efectúa la síntesis intracelular de los piridinnucleótidos o coenzimas I y II. Tienen una vida media corta.

A partir de la orina se excretan, tanto la nicotinamida sin transformar como sus metabolitos, el n-metilnicotinamida, el ácido nicotínico y otros

Manifestaciones carenciales

La más importante constituye la pelagra, (piel arrugada) patología en la cual predominan síntomas que se agrupan bajo un cuadro denominado de las 3D: diarrea, dermatitis y demencia y al que, por falta de un tratamiento adecuado y oportuno, algunos autores añaden una cuarta D: defunción. Se debe tener en cuenta esta triada sintomatológica sobre todo en los lugares donde los hábitos alimenticios y las condiciones socio-económicas de la población, auspicien una baja ingestión de los alimentos que contienen el factor PP y su precursor, el triptofano, como puede ocurrir en algunas regiones de nuestro país en que el maíz cocido es la base de la dieta diaria.

Farmacopatología

A las dosis requeridas para ejercer su acción vitamínica ácido nicotínico no resulta una sustancia tóxica, sin embargo, en dosis farmacológicas como vasodilatador o hipolipemiante producen varias reacciones adversas que se revisan en los capìtulos 51 y 70

Usos clínicos

La primera indicación es la prevención y tratamiento de la pelagra para lo cual bastan dosis pequeñas como 500 mg al día, en cambio se requieren dosis de gramos para tratar las hiuperlipoproteinemias.

Aunque se estima que debe considerarse a la pelagra como el resultado de carencia de varias de las vitaminas del complejo B y de un insuficiente aporte proteínico, la administración de ácido nicotínico y de nicotinamida produce una rápida remisión de sus manifestaciones hasta llegar a la curación en un corto tiempo.

También se obtienen resultados evidentes y rápidos en la encefalopatía subaguda que puede producirse en los alcohólicos crónicos.

ACIDO PANTOTÉNICO

Origen

Se lo encuentra distribuido ampliamente en alimentos naturales de ingestión corriente: levaduras, cereales, verduras, frutas, carnes, vísceras, huevos, leche. También está disponible como producto de síntesis de laboratorio. Químicamente corresponde a la unión del ácido pantoico con la beta-alanina. (Fig. 55.3).

Derivan fundamentalmente de su participación en la estructura de la coenzima-A la cual transfiere grupos acilo en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, piruvato, hormonas esteroides y en numerosas acetilaciones y oxidaciones biológicas

Se absorbe sin dificultad a través de la mucosa intestinal, pasa luego a la circulación sanguínea en la que se une a una proteína plasmática llegando hasta los tejidos. Se excreta principalmente por la orina y en menor cantidad por las heces, pero por una u otra vía lo hace como ácido pantoténico.

Dado lo difundido de su presencia en los alimentos, no están descritas manifestaciones carenciales específicas de este factor las que más bien estarían integradas a las que se observan en deficiencias vitamínicas múltiples sobre todo del complejo B. En todo caso se observa sensación urente en los pies, debilidad, fatiga, depresión, parestesias en las pantorrilas.

No existe una aplicación específica pero en el comercio asoma bajo la forma de pantotenato de calcio en preparados multivitamínicos..

VITAMINA C

Origen

Existe como producto de origen natural tanto en el reino vegetal como en el animal; los frutos cítricos preferentemente y las legumbres y verduras la

contienen en cantidades apreciables.El jugo de naranja contiene 0.5 mg/ ml. Dentro del reino animal, es producto de síntesis de numerosas especies y lo hacen a partir de la glucosa; sin embargo, el hombre, el mono, el cobayo, algunas variedades de pájaros y de peces no son capaces de sintetizarla por carecer fundamentalmente de una enzima hepática, la l, gulono y lactono oxidasa, lo que impide la transformación del ácido L gulónico en ácido ascórbico.

Estructura química

Corresponde al 3-oxo-L gulofuranolactona caracterizado por la presencia de grupos funcionales alcohol, una lactona uniendo el C1 con el C4. La oxidación reversible de las funciones OH de los carbonos C2 y C3 da origen al ácido dehidroascórbico que posee fisiofarmacológicamente sus mismas propiedades. (Fig. 55.3).

Acciones fisiofarmacológicas

Entre los procesos metabólicos en los que interviene está en primer lugar su participación cediendo radicales OH, en la hidroxilación de la prolina y la lisina, las cuales se transforman en hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente, contituyentes básicos del colágeno, sustancia fundamental en el mantenimiento de la integridad de los tejidos como vasos sanguíneos, piel, huesos, dientes y posible mantenimiento de la función endotelial.

Interviene en la síntesis de las aminas biógenas actuando como cofactor de la enzima dopamina beta hidroxilasa que cataliza la transformación de la dopamina en noradrenalina.

Actúa en el proceso metabólico de la tirosina dentro del cual la transformación del ácido p'hidroxifenil pirúvico en ácido homogentísico se realiza por acción de la p'hidroxifenil piruvato hidroxilasa, enzima cúprica que requiere de la presencia de ascorbato para catalizar la mencionada transformación. El siguiente paso en el proceso metabólico de este aminoácido, o sea la transformación del ácido homogentísico en maleilacetoacético requiere de la intervención del ácido ascórbico junto a la enzima férrica homogentisatooxidasa. Se comporta como agente oxidante neutralizador de radicales libres derivados de oxígeno (superóxidos).

A más de los mencionados, son diversos los sistemas de óxido-reducción biológica en los cuales el ácido ascórbico puede actuar y en más de una ocasión, aunque se conozca su presencia en determinados sitios del organismo no ha sido posible aún precisar su papel; tal es el caso de la corteza de las glándulas suprarrenales en donde existen cantidades importantes de vitamina C.

Farmacocinética

Se absorbe fácilmente en el intestino delgado llegando a la circulación; se distribuye en los diferentes tejidos del cuerpo en los que se almacena: hígado, corteza suprarrenal, hipófisis y en menor cuantía en los tejidos muscular y graso y en fluidos como la leche materna. La reserva que constituye este depósito no permite observar rápidamente los efectos de dietas deficientes; se estima que dichas reservas permitirían cubrir por un promedio de tres meses los requerimientos de un individuo normal.

En el interior del organismo se transforma dando origen a una serie de metabolitos entre los cuales el más importante es el ácido oxálico. Se elimina preferentemente a través de la orina, ya sea en forma de metabolitos o como ácido ascórbico no modificado, pero esta eliminación solo es cuantitativamente alta cuando existe una saturación completa de sus depósitos orgánicos y la concentración plasmática está por encima del umbral de eliminación renal establecido en 1,4 mg/100 ml; por debajo de esta concentración las cantidades de ácido ascórbico que filtran por el glomérulo se reabsorben casi totalmente por el túbulo. De este modo los niveles urinarios de excreción de vitamina C guardan relación con la cuantía de su administración y la capacidad de almacenamiento existente al momento. Al eliminarse a través de la orina puede producir la acidificación de ella lo que influye sobre las condiciones de solubilidad de otras drogas eliminadas al mismo tiempo por esta vía.

Puede también eliminarse a través de las heces, sobre todo en los casos de absorción deficiente; y por el sudor.

La absorción por vía parenteral -intramuscular o subcutánea- se realiza también fácilmente, empleándose para su administración el ascorbato de sodio.

Manifestaciones carenciales

Tienen su origen en un aporte dietético insuficiente o en procesos de mala absorción intestinal y su manifestación característica es el escorbuto, descrito por primera vez en 1720 por Kramer, caracterizado por la

existencia de una sustancia fundamental acuosa y más bien frágil que no puede servir de adecuado soporte a los vasos capilares los cuales se lesionan con facilidad; ocurre lo mismo con los huesos cartílagos y dientes cuyos elementos de sostén se vuelven deficientes. Todo esto se manifiesta por una variada sintomatología que incluye principalmente hemorragias de localización diversa: piel, tejido subcutáneo, mucosas, de preferencia las de las encías y otras mucosas digestivas; debilidad en la implantación dentaria, alteración de la dentina, lo que provoca la caída de las piezas; trastornos en la osificación, hinchazón y dolores articulares. Se anota también un retardo en la cicatrización de las heridas y la aparición de una anemia hipocrómica que puede guardar relación con la cuantía de la pérdida sanguínea. (Tabla 55-I).

Farmacopatología

No se considera a la vitamina C como una sustancia tóxica; sin embargo, la administración de dosis altas y prolongadas podría potencialmente coadyuvar a la formación de cálculos urinarios de oxalato, componente de la eliminación metabólica de ella.

Usos clínicos

El escorbuto constituye su indicación terapéutica fundamental. Los síntomas descritos para esta patología ceden con facilidad y rapidez a la administración de ácido ascórbico.

Las múltiples indicaciones que se han pretendido señalar para la vitamina C tales como la profilaxis y tratamiento del resfriado común; tratamiento de sintomatologías no precisas como astenia, anorexia, sensibilidad a las infecciones especialmente respiratorias, ciertas anemias e incluso caries dentales, degeneraciones reumáticas entre otras innumerables, no tienen justificación alguna hasta el presente.

Igual que para el resto de vitaminas su uso solo se justifica cuando existe una carencia comprobada o en los estados de requerimientos aumentados en los que desempeña un papel profiláctico. Tales son por ejemplo, embarazo, lactancia, traumas y quemaduras severos, trastornos de la absorción para los cuales la administración suplementaria adecuada debe incluir además otros principios.

TABLA 55-1

Necesidades diarias de vitaminas hidrosolubles

	TIAMINA mg/día	RIBOFLAVINA mg/día	PIRIDOXINA mg/día	COBALAMINA mg/día	VIT. C mg/d	NIACINA mg/día
Lactantes	0.2-0.4	0.2-0.4	01-03	0.3-0.5	50	2-4
Niños	0.4-0.6	0.4-0.6	0.4-0.6	0.9-12	15-25	6-8
Hombres	1-14	1-14	12-16	2-24	50-90	12-16
Mujeres	1-12	1-12	1-12	2-24	45-75	10-14
Embarazo	1.4	1.4	1.9	2.6	80-85	18-20
Lactancia	1.4	1.6	2	2.8	120	18

* En todos los rangos debe considerarse variación ± 10%

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

A. M. A. Drug Evaluation, 12 ed., 1994.

BOWMAN y RAND. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patología. Aplicaciones clínicas. Segunda edición. Nueva Editorial interamericana. México, 1984.

FLORES, J., ARMIJO, J.A., MEDIAVILLA A. Farmacología Humana. Cuarta ed. Editorial Masson , Barcelona-España, 2003.

GUYTON, A.C. Tratado de Fisiología Médica. Sexta Edición, Edit. Importécnica. Madrid, 1983.

GOODMAN y GILMAN. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Décima edición. McGraw-Hill. Internacional, Mèxico, 2003.

MARCHAN, E. Vitaminas hidrosolubles. En: Samaniego, E. Fundamentos de Farmacología Médica. Ed. Universitaria, Quito-Ecuador, 1999.

MARTIN, D. Jr., RODWELL, V. y MAYES, P. Bioquímica de Harper. Décimaoctava Ed. Edit. El Manual Moderno. México, 1982.

SCHOENEN, j. ET AL.: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial Neurology 50: 466, 1988.

SIRTORI, C. Clinical Pharmacology. Mc Graw Hill. Firenza, Italy, 2000.

ORFONOS, C.E. Retinoides, Advances in Basic Research and Therapy. Ed. Springer -Verlag, New York, 1981.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 56

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES CUTÁNEAS

Jorge Ruiz

CARACTERISTICAS DE LA PIEL

La piel es el tejido más extenso y grande del cuerpo, pesa de 4 a 5 kg y representa el 15% del peso corporal, esta conformada por tres subcapas que de la superficie a la profundidad son: epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo.

La piel es el espejo del cuerpo humano, en ella se reflejan todas las alteraciones del organismo, para lo cual está provista de numerosos elementos como las glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y filetes nerviosos con sus corpúsculos de sensibilidad.

La **fisiología cutánea,** consiste en los mecanismos que dispone la piel para cumplir con la función de proteger y cubrir el cuerpo humano, estos son:

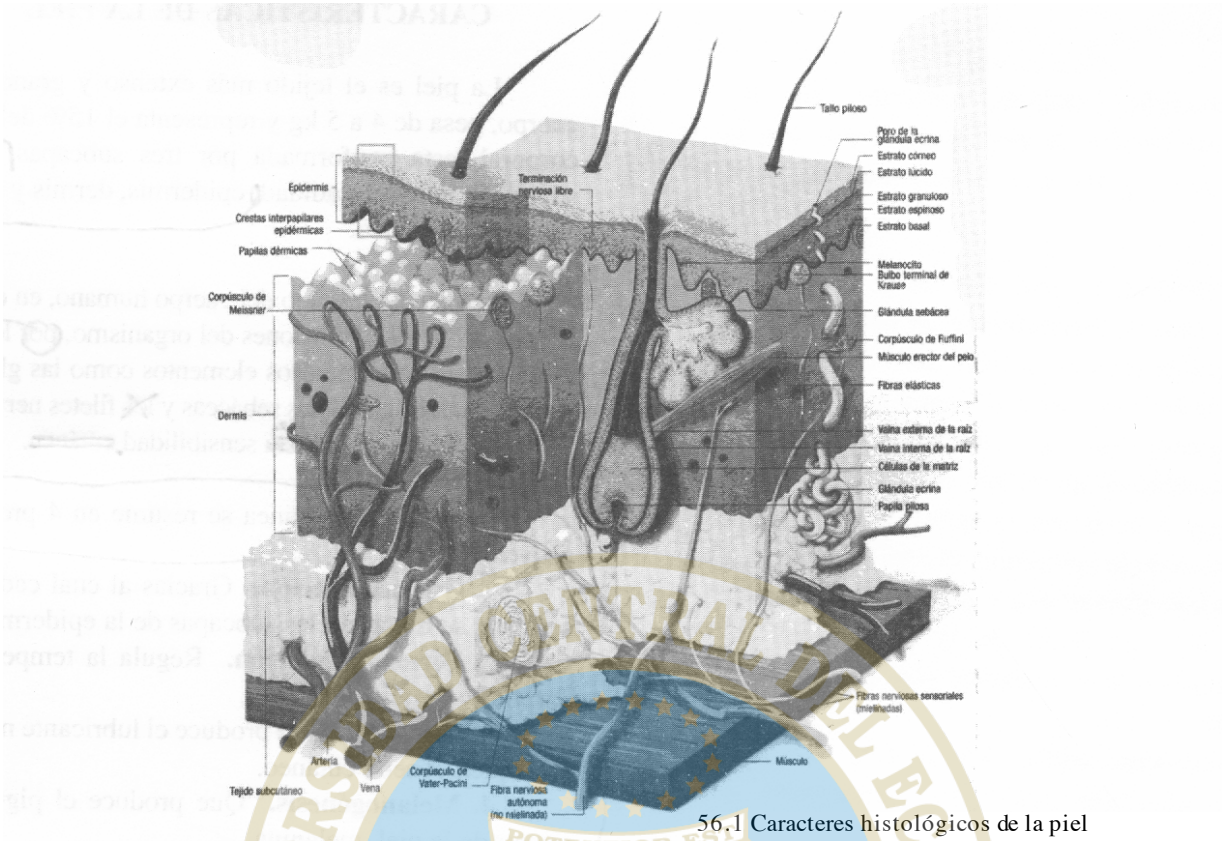
1. **Protección.** La piel dispone de 2 procesos que son: **Queratinización** por el cual los queratinocitos de la capa basal de epidermis se transforman en los componentes de las subcapas de la epidermis en forma insencible, en un tiempo de 3 semanas hasta llegar a cosntituir la queratina de la capa córnea dd la epidermis; el otro proceso es **Melanogénesis** que a partir del melanocito de la capa basal de la epidermis produce melanina, para dar calor a la piel.

2. **Termoregulación.** Gracias a la acción de las glándulas sudoríparas encargadas de producir el sudor, el cuerpo humano regula la temperatura corporal.

3. **Secreción.** La piel está llena de glándulas sebáceas que producen el sebo cutáneo que por sus componentes funciona como el mejor lubricante de la piel.

4. **Persepción.** La piel humana tiene infinidad de filetes sensitivos y corpúsculos especializados para detectar: calor, frío, dolor y comprensión; hace las veces de los órganos de los sentidos aatrofiados o nulos. Por ello se dice que los sordos oyen, los ciegos ven.

En la piel existen numerosos elementos del SRE y de la inmunología corporal con varios mecanismos físicos, químicos y células que sirven para contrarrestar las potenciales infecciones producidas por microorganismos patógenos y otros mecanismos celulares y humorales, que tienen memoria inmunológica específica para identificar los antígenos etiológicos. La inmunidad adaptiva es medida por el sistema lin-



56.1 Caracteres histológicos de la piel

foide que produce dos poblaciones de células inmunocomponentes dependientes del timo, llamadas células T y las de la Búrsa llamadas células B, las cuales producen inmunidad mediada por anticuerpos. Los anticuerpos producidos por las células B como respuesta a un estímulo antigénico, exigen la participación de los macrófagos y células T colaboradoras, que regulan la respuesta inmuno celular y la humoral, por medio de los linfocitos T supresores. Los productos de las células B son los anticuerpos inmunológicos: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE, con estructura y función propia.

Numerosos trastornos alérgicos cutáneos presentan manifestaciones sistémicas, explicadas por la clasificación de Gell y Coombs de la reacción alérgica de tipos I, II, III y IV. (Capítulo 7)

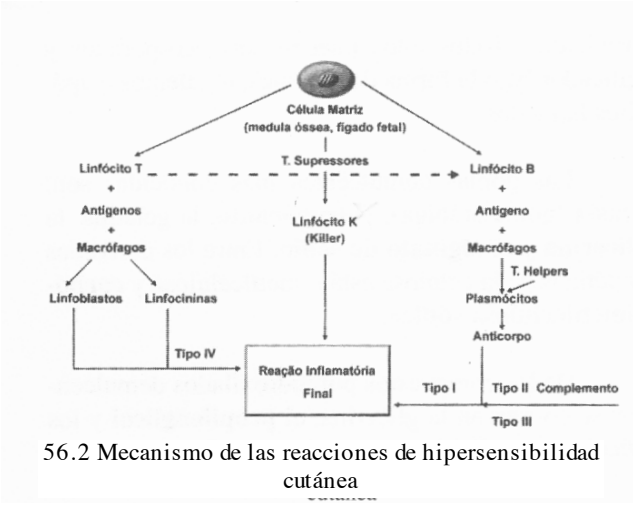
Inmunopatología cutánea

La inmunidad comprende varias respuestas específicas de un organismo a estímulos endógenos y exógenos, son mecanismos de defensa contra agentes infecciosos, mecanismos homeostáticos y de vigilancia inmunológica para la curación de infecciones y enfrentar al agente patógeno. Estos mecanismos puede fracasar por infecciones repetidas o reacciones anormales: alérgicas y nocivas. Las alteraciones de los mecanismos homeostáticas ocurren en enfermedades autoinmunes; En tanto, la vigilancia inmunológica confiere al organismo la capacidad de destruir sus propias células cuando se forman células anómalas como en las neoplasias. La respuesta inmunitaria tiene dos mecanismos: **humorales** que dependen de los linfocitos B de la médula ósea y celulares influenciadas por el timo, los linfocitos T, el linfocito NK (Natural Killer), que tienen acciones citolíticas sobre células blanco, bacterias y células neoplásicas. (Fig. 56.2)

Celulares que dependen de los linfocitos T y B reconocen a los antígenos a través de receptores membranarios específicos asociados a los antígenos de histocompatibilidad I y II; además del sistema humoral y celular, la inmunidad comprende un tercer sistema formado por células histiocitarias, macrofágicas dispersas en la piel y en la sangre, el SRE o retículo histiocitario. El sistema inmunitario es la segunda línea de defensa del organismo cuya primera barrera es la piel y las mucosas. Por todo lo expuesto, la piel humana informa de muchas anomalías orgánicas a través de numerosas pruebas alérgicas e inmunitarias. (Fig. 56.3)

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM).

En las consultas externas, las RCAM son frecuentes, unas son leves y desaparecen al poco tiempo



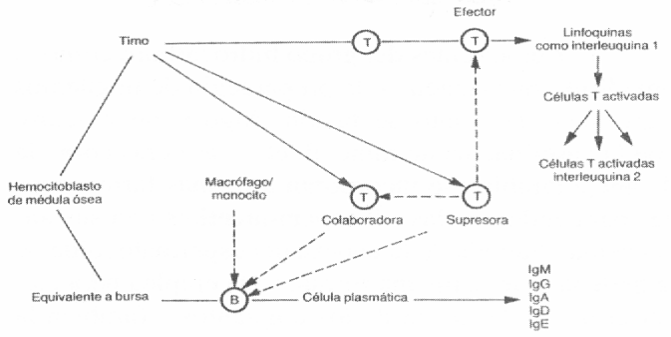
56.2 Mecanismo de las reacciones de hipersensibilidad cutánea

de la suspensión del medicamento; pero otras son graves y potencialmente mortales. Las erupciones medicamentosas pueden simular algunas patologías cutáneas, de acuerdo al tiempo de evolución, pues estas se deben a mecanismos inmunológicos y son producidas por la administración local o sistémica de un fármaco, sobre todo por mecanismos de hipersensibilidad inmunológica.

Las reacciones medicamentosas exantemáticas son: erupciones pustulosas, urticaria aguda, angioedema, anafilaxia, exantema fijo, síndrome de hipersensibilidad, pigmentación inducida, pseudoporfiria, necrósis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas por quimioterapia, síndrome de Stevens Jhonson.

OTRAS CARACTERÍSTICAS

La piel es algo más que una envoltura inerte, está compuesta por elementos epiteliales, mesenquimáticos, glandulares y neurovasculares; envuelve y protege al organismo de los estímulos físicos externos como las radiaciones ultravioletas, gracias al pigmento "melanina". El tejido adiposo y conectivo de la subdermis, constituye un verdadero "cojinete" de protección para músculos y huesos.



56.3 El sistema linfoide.

La piel tiene una fabulosa capacidad de autorreparación, lo que de manera decisiva limita la diseminación de procesos agresivos a los planos profundos. Su profusa red vascular le permite coadyuvar en la termorregulación y en la respuesta inflamatoria.

Sobre la piel inciden una serie de alteraciones patológicas que, dependiendo del segmento anatómico involucrado, le permiten responder con: descamación, queratinogénesis, melanogénesis, colagenopatías, inflamación, reparación, exudación, sudoración, síntesis de grasa, alopecia, hirsutismo, hipersensibilidad, etc.

Usando compuestos radioactivos se ha podido determinar que el tiempo promedio de recambio del estrato córneo normal es de aproximadamente 15 días.

Influencia de la luz solar.- La pigmentación de la piel, en condiciones normales, está determinada por la expresion génica y por la luz solar.

Los genes determinan el **color constitutivo**. La luz solar determina o fija el **color facultativo**. Este color facultativo tiene una limitación, que también es determinada genéticamente.

La piel, como órgano intermedio, responde a situaciones reaccionantes entre el medio interno, los fármacos ingeridos y una longitud de onda específica de la luz solar. Una de estas respuestas es la **fototóxica** que se la define como la respuesta exagerada con eritema y edema (no erupción) en personas blancas o negras, cuando ingieren ciertas drogas como tetraciclina, demetiltetraciclina, furocumarinas, que en presencia de la luz adquieren caracteres tóxicos.

Un individuo que ingiera 500 mg de demetiltetraciclina y pasa algunas horas expuesto al sol, en el curso de 24 horas presentará un severo eritema con edema y a menudo prurito. Se ha logrado determinar que la fototoxicidad requiere que la sustancia química fototóxica, se localice selectivamente en alguna porción de la célula: para los antracenos sería la membrana celular, para los psoralenos la adhesión al DNA y para otros, los lisosomas.

Por ser el hombre un "adorador del sol", hace lo posible por broncearse para sentirse bien. El bronceado es consecuencia de la acción sobre la piel de una porción de la radiación ultravioleta de la luz solar. Pero no todas las personas responden por igual a esta exposición, dependiendo de la fotosensibilidad

propia para cada individuo o grupo étnico. La fotosensibilidad puede estar dada por:

- La luz únicamente.
- La luz en combinación con un agente farmacológico presente en la piel.
- La luz en combinación con un metabolito endógeno.
- La luz que cae sobre una piel con alteraciones patológicas propias.

La fotosensibilidad tiene una amplia gama de efectos que van desde severas quemaduras hasta cánceres de la piel.

Se denominan reacciónes **fotoalérgicas** a aquellas erupciones, sean éstas ronchas, eczemas, erupciones morbiliformes acompañadas de prurito, que aparecen en personas que toman sulfonamidas, diuréticos o fenotiazinas. La fotoalergia es una respuesta que resulta de la interacción entre sustancia química y radiación solar, por un mecanismo inmunológico. A diferencia de la fototoxicidad, en la fotoalergia no se afectan todos los individuos y la respuesta no es dosis-dependiente.

Es necesario tener en cuenta, en un paciente que no puede soportar la luz solar, la posibilidad de una enfermedad metabólica hereditaria como la protoporfiria eritropoyética, rasgo autosómico dominante que determina una deficiencia de la enzima ferroquelatasa, impidiendo la incorporación del hierro ferroso en la protoporfirina; esta absorbe la luz visible y genera oxígeno simple el cual, como es altamente reactivo, daña la membrana celular. El caroteno beta es capaz de eliminar efectivamente el oxígeno simple, inhibiendo de este modo el efecto perjudicial.

Por otra parte, pueden producirse erupciones causadas por el sol, sin causa aparente. Pueden observarse ronchas, **eczemas**, ampollas, eritemas, todas ellas acompañadas o no de prurito; son las llamadas **"erupciones polimorfas causadas por la luz"** y es posible su control mediante la aplicación cutánea de productos químicos que actúan como pantallas solares, capaces de filtrar las radiaciones ultravioletas o, cuando estas no resultan eficientes, mediante la administración de drogas como la cloroquina.

DROGAS PARA APLICACIÓN CUTÁNEA

La razón principal de aplicar una droga sobre la piel, es producir una concentración selectivamente alta en la piel enferma. Las analizaremos en atención a sus características farmacológicas.

A. DROGAS DEMULCENTES

Son compuestos de alto peso molecular, que forman soluciones coloidales aplicables sobre la piel inflamada, con alivio del dolor y del ardor. Los demulcentes más importantes son las gomas, los derivados sintéticos de la celulosa y los compuestos polihidroxilados. Todos ellos pueden ser incorporados y aplicados bajo la forma de lociones, ungüentos o apósitos húmedos.

Las gomas demulcentes más conocidas son: **acasia** (goma arábiga), **tragacanto**, la gelatina, la **glicerina** y el **alginato de sodio.** Entre los derivados sintéticos de la celulosa están: metilcelulosa y **carboximetilcelulosa sódica**.

De los compuestos polihidroxilados demulcentes, se conservan la glicerina, el **propilenglicol** y los **glicoles polietilénicos.**

Los demulcentes no se comercializan como tales y son los profesionales médicos quienes los prescriben en fórmulas magistrales para que el farmacéutico las prepare, pero en su gran mayoría los preparados comerciales los incorporan como excipientes junto a los principios activos. La glicerina absorbe agua, por lo que integra preparaciones deshidratantes. El propilenglicol es un análogo de la anterior, miscible en agua y aceites esenciales, interviniendo como un solvente de cosméticos, lociones y ungüentos; se lo usa en solución acuosa al 40 y 60% con oclusión, para la limpieza de la piel en la ictiosis ligada al cromosoma X y en la ictiosis vulgar.

B. DROGAS EMOLIENTES

Son grasas o aceites que aplicados sobre la piel, la suavizan, flexibilizan y protegen, también son usados como vehículos de principios activos.

Entre los aceites vegetales tenemos los de oliva, algodón, maíz, almendra, maní o cacao. Entre las grasas animales tenemos la lanolina, obtenida de la lana del cordero, misma que hidratada al 25 ó 30%, se usa en la preparación de ungüentos, aunque puede ocasionar reacciones alérgicas en la piel.

Los emolientes del grupo hidrocarburo como la **parafina**, intervienen en la preparación de ungüentos para elevar su punto de fusión. Algo similar ocurre con la vaselina, aceite mineral, etc. Las ceras como la

de abeja también se incorporan a formas farmacéuticas para endurecerlas. El **espermaceti** es una sustancia cérea obtenida de la cabeza del espermatozoide de la ballena y de la misma forma, se la emplea para elevar el punto de fusión de los ungüentos. También la **carbomida** se usa como emoliente.

C. PROTECTORES Y ADSORBENTES

Los polvos para "empolvorear", constituyen eficaces protectores de la piel, llegando algunos de ellos a adsorber grasas, toxinas y bacterias, de ahí la denominación de adsorbentes cutáneos.

Los más importantes polvos son: talco, **óxido de zinc,** estearato de zinc, estearato de magnesio, almidón, **ácido bórico**, sales insolubles de bismuto. Está descrito el efecto perjudicial del talco sobre las heridas, por el riesgo de originar reacciones granulomatosas y es por ello que en la actualidad se promociona un talco absorbible a base de almidón de maíz.

El **dextranómero** (Debrisan) es una macromolécula hidrofílica en forma de pequeñas esferas para ser aplicadas sobre úlceras de decúbito, heridas infestadas traumáticas y quirúrgicas, así como sobre quemaduras infestadas. Cada gramo de dextranómero adsorbe aproximadamente 4 ml de agua. El **colodión** sigue siendo considerado un protector mecánico de la piel. La gelatina absorbible, otro protector mecánico de la piel, es una mezcla de gelatina/óxido de zinc en un vehículo de glicerina/agua. Se recomienda su aplicación mediante vendaje sobre lesiones varicosas y similares. La **dimeticona** es una silicona inerte que preparada en forma de ungüentos, lociones o cremas, protege a la piel del agua, cual verdadera barrera plástica. El **ácido aminobenzoico** es otro protector de la piel, el **betacarotino** de uso sistémico y el **octinoxato** para aplicación local.

D. ASTRINGENTES, ANTITRANSPIRANTES, DESODORANTES

Los astringentes son drogas que aplicadas sobre piel erosionada, precipitan las proteínas en la superficie celular, formando una capa protectora de muy escasa profundidad. Los astringentes de aplicación tópica son minerales: iones de zinc, plomo, cobre y aluminio.

Las soluciones astringentes a base de plomo y aluminio están indicadas en el tratamiento de lesiones agudas rezumantes de la dermatitis, provocan disminución de la exudación y la inflamación. La solución de acetato de aluminio al 5% o la de acetato básico de plomo al 2% en forma de compresas húmedas que se renuevan cada 5 minutos x 2 horas, tres veces al día, está indicada en la primera fase del tratamiento de lesiones con las características anotadas.

Conforme mejora el proceso, las aplicaciones se espaciarán, se usará el método oclusivo y finalmente estas mismas sustancias astringentes podrán aplicarse formando parte de lociones y cremas con polvos protectores. La siguiente fórmula puede usarse con este propósito:

Calamina	30 g.
Talco	30 g.
Glicerina	10 g.
Bentonita	10 g.
Agua destilada c.s.p.	200 ml.

Esta loción se aplica 2 veces al día agitándola previamente.

Los antitranspirantes son sustancias que aplicadas sobre la piel sana, interfieren en el proceso de transpiración y para el caso de los antisudorales axilares se usan compuestos a base de clorhidrato y silicato de aluminio así como el ricinoleato de zinc. El **glutaraldehído** (Cidez 2%) es un antitranspirante útil en la hiperhidrosis de manos y pies, nunca de las axilas.

Cuando se asocian los antitranspirantes a un antiséptico tópico y un perfume, estamos ante un desodorante y el mercado está inundado de ellos. Como antisépticos inorgánicos se usan **ácido bórico**, sulfato de zinc, **iodo povidona,** timerosal, entre otros. Como antisépticos orgánicos se usan el hexaclorofeno, formaldehído, benzalconio, etc. Cada día son más escasos los desodorantes con propelentes clorofluorocarbonados, por contribuir a la disminución del ozono ambiental y las repercusiones de ello en el ecosistema para perjuicio del ser humano.

E. POLVOS PROTECTORES

Son polvos o talcos para empolvorear, constituyendo eficaces protectores de la piel; son químicamente inertes e insolubles en agua. Todos ellos, con excepción del estearato de zinc, son magníficos secantes por su afinidad por el agua o la humedad de las lesiones rezumantes. Los principales polvos protectores son los siguientes:

- Talco (silicato de magnesio hidratado).
- Caolín y bentonita (silicato de aluminio hidratado).
- Oxido de zinc.
- Estearato de zinc.
- Dióxido de titanio.
- Almidón de maíz y de trigo.
- Dimeticona.
- Dextranómero.

De los polvos secantes, el almidón y el caolín están en primer plano. La bentonita con el agua forma un coloide hidrofílico que absorbe 5 veces su peso de agua y es usado para preparar y estabilizar suspensiones y emulsiones. El estearato de zinc no es mojado por el agua, pero se adhiere mucho a superficies grasas como la piel. El caolín y la bentonita son óptimos adsorbentes, es decir que atraen y unen moléculas a su amplia superficie pulverulenta.

La aplicación de polvos protectores sobre lesiones de la piel, determina, una amplia gama de beneficios que pueden resumirse así:

- Impiden la irritación al interponerse entre la lesión y agentes agresivos externos, con alivio del ardor y del prurito.
- Son secantes en lesiones húmedas.
- Son refrescantes al evaporar sudor y eliminar calor.
- Son antisépticos al mantener secas las lesiones, dificultando el crecimiento bacteriano.
- Por todo lo anotado, ejercen un control sobre el proceso inflamatorio cutáneo.

Aplicaciones.- Los polvos protectores están indicados en todo proceso inflamatorio de la piel, originado por agentes químicos, físicos o mecánicos, capaces de producir eczemas y dermatitis agudas. Se recomiendan aplicaciones dos veces al día, solos o asociados entre sí. Un ejemplo es la siguiente fórmula:

Calamina	20	g.
Caolín	20	g.
Almidón	20	g.
Talco	40	g.

Para empolvorear 3 veces al día.

Polvos cosméticos.- La industria ofrece una amplia variedad de preparados, según color y gustos personales, pero fundamentalmente a base de talco - caolín estearato de zinc - óxido de zinc, dióxido de titanio y perfumes.

F. CÁUSTICOS

- Acido tricloroacético.
- Nitrato de plata.
- Ácido nítrico
- Ácido fénico

Son sustancias capaces de destruir los tejidos por contacto con el protoplasma celular, coagulándolo. Químicamente corresponden a ácidos y sales y entre los más conocidos que aún se conservan, están el ácido tricloroacético y el nitrato de plata. Ambos actúan en el protoplasma, formando proteinatos insolubles con formación de escaras blancas en el caso del ácido y de color negro para el caso de la sal.

Se usan soluciones diluidas de estos compuestos y actúan como astringentes por aplicaciones repetidas sobre granulaciones, verrugas y pequeñas vegetaciones. Las lesiones curan con formación de escaras y en la medida de la profundidad del agente, quedará de recuerdo una cicatriz. El ácido tricloroacético se usa en concentraciones que van del 10 al 35 y 100%. El nitrato de plata se usa en soluciones al 10%.

G. QUERATOPLÁSTICOS

Son sustancias que aplicadas sobre la piel la irritan suavemente, favoreciendo la regeneración de la capa córnea de la epidermis, normalizando la queratinización.

El **ácido salicílico** al 2% (Dermasan ung.), constituye un queratoplástico, a esa concentración y es útil en el tratamiento de dermatosis subagudas y crónicas como eczemas - acné y dermatitis seborreica.

El **alquitrán de hulla** al 7,5% (Denorex champú) se aconseja usarlo en el tratamiento de eczemas subagudos y crónicos, el acné y la dermatitis seborreica. En el tratamiento de la psoriasis grave y previa la aplicación de radiaciones ultravioleta para sensibilizarla a dichas radiaciones, según el método de GOECKERMAN, no ha perdido vigencia. Los preparados comerciales lo incluyen en la fórmula detergentes, a fin de facilitar su eliminación mediante el enjuague.

El **sulfuro de selenio** al 2,5% (Selsun champú), aplicado sobre el cuero cabelludo, actúa eficazmente contra la dermatitis seborreica y la pitiriasis capitis. Igualmente se lo comercializa unido a detergentes para facilitar su enjuague. Se trata de una sustancia antimicótica, que sigue actuando in situ después del enjuague. Aplicado sobre piel inflamada, puede originar quemaduras y dermatitis venenata, pero irrita los ojos si penetra en ellos.

H. QUERATOLITICOS

Son sustancias irritantes enérgicas, que aplicadas sobre la piel, provocan la caída de su capa córnea. Varias de ellas, a concentraciones menores, actúan como queratoplásticas y ya fueron descritas anteriormente. En general corresponden a grupos de ácidos orgánicos: fenoles, azufre y úrea.

El **ácido salicílico y el ácido benzoico**, al 10% son sustancias queratolíticas, que destruyen el cemento intercelular que une las escamas del estrato córneo, de ahí su empleo en la psoriasis, acné, dermatitis seborreica, hiperqueratosis. El ácido salicílico en concentraciones del 20 al 40% es adecuado para la remoción de callos y verrugas plantares. Los ácidos salicílico y benzoico, azufre, resorcinol y crisarobina en concentraciones del 15%, provocan la descamación de lesiones micóticas superficiales. La úrea al 10% en crema ha demostrado sus beneficios en el tratamiento de la ictiosis y psoriasis, por reblandecimiento y caída de escamas. En concentraciones al 40%, la úrea puede ser usada para eliminar las uñas distróficas, incapacitantes, evitando procedimientos cruentos.

EL **piritionato de zinc** tiene aplicación en el tratamiento de la caspa y actuaría reduciendo el recambio de las células epidérmicas.

El **sulfuro de selenio** ya fue mencionado entre los queratoplásticos como droga de elección en el tratamiento de la dermatitis seborreica, caspa y dermatosis no específicas.

I. MELANIZANTES

La piel posee un color determinado por la mayor o menor cantidad de melanina contenida en los melanocitos de su capa basal y, por factores desconocidos aún, esta coloración puede sufrir alteraciones localizadas y constituir una entidad clínica llamada vitiligo.

El tratamiento de esta alteración se orienta a estimular a los melanocitos, para que recuperen su capacidad de sintetizar la melanina, con este propósito se usan medicamentos de acción sistémica, de aplicación local y la luz solar.

El **trioxsaleno** (Trisoralen), es un agente fotoquimioterapéutico y se usa para aumentar la tolerancia de la piel a la luz solar e incrementar su pigmentación. De la misma forma se lo indica en el tratamiento de la psoriasis, aunque con escaso éxito.

El mecanismo de acción del trioxsaleno es aún desconocido; sin embargo, se acepta que al activarse por la luz solar estimula la mitosis de los melanocitos funcionales y la transferencia de melanosomas desde melanocitos hacia células epidérmicas. Sus efectos pueden comenzar a manifestarse a los 6 ó 9 meses de tratamiento y de exposición controlada a la luz solar o a la pantalla luminosa, generadora de rayos ultravioletas. El preparado se comercializa en tabletas de 5 mg. Se recomienda usar 10 mg vía oral, dos horas antes de la exposición a la luz solar o pantalla luminosa. Es capaz de originar efectos indeseables como gastritis y náuseas. Su administración en pacientes fotosensibles, en asociación con drogas fotosensibilizantes o su empleo en niños menores de 12 años, ofrece riesgos.

El **metoxsalen** (Oxsoralen) es un análogo del anterior, que actúa sensibilizando a la piel frente a la luz solar, en particular a los rayos ultravioletas de onda larga (320-400 nm). Se lo emplea también en el tratamiento de psoriasis, eczemas, micosis fungoides.

La dosis aconsejada para el metoxsalen oral es de 0,3 - 0,6 mg/Kg y aproximadamente 2 horas después se expone al paciente a una dosis media de radiación ultravioleta. Los tratamientos deben intercalar días de descanso. El 90 - 95% de la droga se elimina por la orina dentro de las primeras 24 horas. (Fig. 56,4).

El mecanismo de acción para el caso de la psoriasis, es la reducción de la proliferación celular con alteración del sistema inmunitario. El mecanismo en el caso de vitiligo, es similar al del trioxsaleno.

Los pacientes experimentan engrosamiento del estrato córneo, reacción inflamatoria de la piel y aumento de la melanina en el área expuesta. En los casos positivos al tratamiento, la repigmentación persiste entre 8 y 14 años, sin otro tratamiento.

La terapia tópica de metoxsalen 0,1 - 1%, es recomendada para la repigmentación de pequeñas máculas de vitiligo y la fotosensibilidad ultravioleta generalmente causa ampollas que finalmente sanan. El metoxsalen puede causar prurito, sin mayor

significancia patogénica clínica. Los pacientes deben efectuarse chequeos médicos anuales, incluida la función visual.

Se conoce que esta droga más las radiaciones ultravioletas, son capaces de envejecer la piel y dar origen a cataratas. Se ha demostrado el riesgo que tienen los pacientes con piel muy sensible a la luz solar, para producir carcinoma cutáneo.

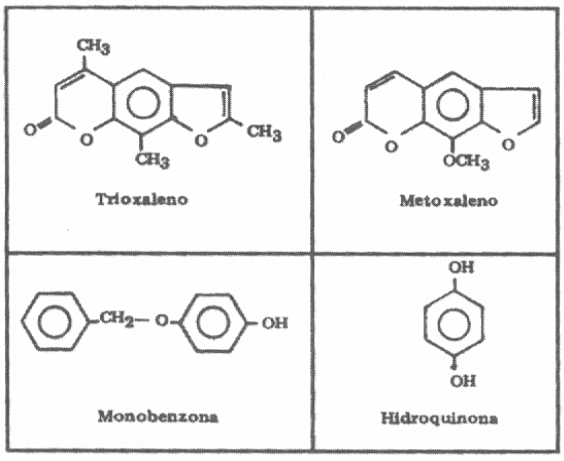
La dosis para adultos es de 20 mg vía oral y dos horas después una exposición de 5 minutos a la luz solar o a la pantalla de luz artificial (1 a 2 joules/cm^2).

Si se usa una solución tópica al 1%, se aplica a intervalos semanales en lesiones vitiliginosas bien definidas que luego se exponen a la luz ultravioleta durante la mitad de la dosis mínima requerida para producir eritema. Las exposiciones siguientes deben aumentarse con cautela. La solución tópica nunca debe darse al paciente para uso doméstico.

J. DESMELANIZANTES

En sentido inverso a la despigmentación de la piel, cuando esta se hiperpigmenta, es procedente tratar de disminuir el número de melanocitos funcionales, a la vez que inhibir el proceso de melanogénesis. Son útiles para este propósito los derivados de la hidroquinona.

Monobenzona.- Se trata de un éster monobencílico de la hidroquinona, agente desmelanizante por aplicación tópica, de efectos evidentes y duraderos. Su mecanismo de acción no es aún bien conocido y sus efectos conducen a una acromía total.



56.4 Estructura química de drogas melanizantes y desmelanizantes

Estos efectos comienzan a manifestarse luego del primer mes y la despigmentación total puede requerir hasta un año de tratamiento. Su uso conlleva efectos indeseables como eritema leve, dermatitis y reacción eczematosa. Los pacientes requieren vigilancia profesional para evitar resultados antiestéticos.

La monobenzona se aplica en forma de ungüento al 20% en una base apropiada. Se aplica sobre las zonas hiperpigmentadas 2 a 3 veces al día y el paciente debe evitar la luz solar, pudiendo aplicarse una capa protectora de crema antiactínica. Si no se observan efectos en 4 meses, debe abandonarse el tratamiento.

La monobenzona tiene aplicación en pacientes con vitiligo, que no respondiendo a su tratamiento de repigmentación, deciden alcanzar un solo color mediante la despigmentación completa. Esta sustancia no debe usarse en el melasma, léntigo generalizado, efélides, melasma del embarazo, nevos pigmentados, melanoma maligno. (Tabla 56-I).

Hidroquinona.- Es un agente desmelanizante de acción débil pero segura mediante la aplicación tópica para el control de la hipermelanosis localizada por melasma en mujeres que toman ovulostáticos; en la dermatitis de Berlock causada por ciertos perfumes; en la hiperpigmentación postinflamatoria; efélides severas y el melasma del embarazo. La despigmentación nunca es total, pero lo logrado casi siempre ayuda al paciente a sentirse mejor.

Se conoce que la hidroquinona interfiere en la formación de nueva melanina, de ahí que los resultados no son irreversibles cuando se suspende el tratamiento. Se acepta que esta droga actúa afectando al sistema melanocítico y aumentando la degradación de los melanosomas e inhibiendo a la tirosinasa.

Produce pocos efectos indeseables. Los pacientes reportan: prurito, ardor, rash, irritación. Ante el temor de alergia, deben efectuarse pruebas de sensibilidad antes de su aplicación. Es muy irritante de los ojos y la piel erosionada.

Se expone en forma de cremas al 2 y 4%, agregado o no de protectores solares (Solaquin, crema). También se presenta en lociones al 2% y soluciones al 3%. Se aconseja aplicar 1 a 2 veces al día, frotar y persistir por 2 a 3 meses de tratamiento.

TABLA 56-I
Drogas utilizadas en el tratamiento de afecciones cutáneas

GENERICO	FORMA FARMACEUTICA	USO
ACIDO SALICILICO AL 20% (Colomack)*	Fco. 20 ml	Queratolítico
BENZOATO DE BENCILO (Novascabian)*	Loc. 30%	Escabicida Pediculicida
CROTAMITON (Eurax)*	Crem. 10%	Escabicida
DEXTRANOMERO (Debrisan)	Ung. 25 g.	Absorbente
HEXACLORURO DE GAMMA BENCENO (Lindano) (Sarconyl)*	Crem.-Loc.	Escabicida Pediculicida
HIDROQUINONA (Xylenol (Aldoquin)	Crem. 2-5%	Desmelanizante
METOXALENO (Oxsoralem)	Cáps. 10 mg.	Melanizante
METOXISORALEN (Mopsalem)	Cáps. 10 mg. Loc. 1%	Melanizante
MONOBENZONA (Benoquin)	Ung. 20%	Desmelanizante
TRIOXALENO (Trisoralen)*	Tabs. 5 mg	Melanizante

* Existe en Ecuador

K. PROTECTORES SOLARES

Está demostrado que la luz solar por sí misma es capaz de provocar alteraciones estructurales de la piel, si se la expone por tiempos prolongados. Si a esto se añade el que la capa de ozono que protege a la tierra de las radiaciones ultravioletas deletéreas, está sufriendo alteraciones en su espesor, es fácil colegir que los seres humanos estamos frente a un serio peligro de supervivencia. Si a lo anotado se agrega el hecho de que existen tipos de piel con reacción peculiar frente al estímulo solar, se justifica la existencia y uso de protectores solares.

Estas sustancias aplicadas sobre la piel sana, absorben y reflejan las radiaciones ultravioletas de la luz solar, evitando la reacción de quemadura o el eritema.

Como los protectores tienen una amplia gama de efectividad que depende del espectro de absorción ultravioleta, de su coeficiente de extinción, de su concentración del vehículo que lo acompaña, de la influencia del sudor o de agua, se los ha clasificado de la siguiente manera:

- Protectores a base de ácido paraaminobenzoico (PABA) y derivados. Las lociones al 5% (Pabanol) son altamente protectoras. Los derivados del PABA en concentraciones del 2,5 al 7% son igualmente efectivas.

- Los protectores a base de benzofenonas y cinamatos, también son buenos absorbentes de las radiaciones ultravioletas entre 320 a 400 nm.

- Protectores a base de cremas conteniendo dióxido de titanio, óxido de zinc, caolín o talco. Sin embargo de ser buenos protectores de los rayos solares, no ofrecen un buen atractivo estético.

Los protectores solares, en base a su mayor o menor grado de protección cutánea, son encasillados en una escala de 2 a 15, según la proporción entre luz violeta requerida para producir una quemadura apenas apreciable sobre la piel protegida y el grado de exposición que producirá el mismo eritema sobre la piel vecina no protegida. En consecuencia, la elección de un protector está determinada por la reactividad a la luz solar del individuo. La mayoría de las preparaciones no son hidrorresistentes y deben aplicarse nuevamente después de nadar.

Las reacciones de fotosensibilización inducidas por drogas, pueden prevenirse prescribiendo protectores tópicos que contienen benzofenonas.

Los individuos que han experimentado reacciones de fototoxicidad o fotoalergia a drogas químicamente emparentadas con el ácido paraaminobenzoico, no deben usar protectores opacos que contengan óxido de zinc u otros agentes dispersantes de la luz.

Los bronceadores a base de **dihidroxiacetona** no protegen contra el eritema solar y deben elegir un protector adicional.

L. CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Se empezaron a usar al inicio de los años 50, con la cortisona, para el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la piel, ocasionando un dramático cambio en la terapia dermatológica, ubicándose a la vanguardia por sus efectos antiinflamatorios, antipruríticos y vasoconstrictores.

Los primeros preparados carecían de efectiva penetrabilidad en la piel, lo cual condujo al empleo de la hidrocortisona que la superó, representando una verdadera revolución en el campo de la Dermatofarmacología ya que permitió al médico general lograr resultados terapéuticos asombrosos.

Las cremas y pomadas a base de corticosteroides han encontrado aplicación en la terapia de

todo tipo de eczemas (incluida la dermatitis atópica infantil), la dermatitis por contacto, la dermatitis seborreica, el prurito anal, el prurito vulvar, el eczema numular y la dermatitis exfoliativa. Mediante el sistema de vendaje oclusivo se los usa en la psoriasis, líquen plano, líquen simple crónico y el granuloma anular.

La tecnología farmacéutica ha logrado modificaciones moleculares que dieron nacimiento a la prednisona, prednisolona, hasta llegar a los derivados halogenados y no halogenados.

Una de las barreras a la terapéutica dermatológica lo constituye la misma piel, que al decir de algunos investigadores, permite, en el mejor de los casos, que tan solo se aproveche el 10% del principio activo aplicado.

Otro de los aspectos que influyen en el aprovechamiento del principio activo constituye el vehículo utilizado en la formulación. Una vez que ha penetrado, el vehículo debe ser inocuo y liberar al principio activo para que actúe sobre los segmentos involucrados.

La halogenización que hace 10 años fue un gran avance, en la actualidad ya no lo es y la técnica farmacéutica prefiere una mayor esterificación en su fórmula química, mejorando la biodisponibilidad del preparado. Este hecho no solo que permite superar a los preparados fluorados en sus efectos benéficos, sino que evade en gran medida sus manifestaciónes indeseables.

Los riesgos por el uso de corticosteroides tópicos en afecciones agudas son escasos ya que se usan por cortos períodos. Pero en las lesiones crónicas, el uso de derivados fluorados plantea problemas pues no deben aplicarse por mucho tiempo. En la actualidad se dispone de compuestos no fluorados como el **prednicarbato**, que se puede usar sobre lesiones agudas y crónicas, por tiempos prolongados y sin los riesgos de efectos secundarios.

Los pacientes deben ser informados lo suficiente acerca del riesgo que corren al aplicarse por tiempos prolongados, cremas a base de corticoides y la aparición de zonas atróficas o cicatriciales.

Comercialmente se encuentran múltiples preparados con corticoides solos o asociados a antimicóticos y antimicrobianos. (Tabla 56-II).

TABLA 56-II
Preparaciones de corticoides para uso tópico

FARMACO	FORMA FARMACEUTICA
ALCLOMETASONA (Sicorten)*	Crema 0.05%
AMCINOCIDA (Visderm H)*	Crema 0.1%
BETAMETASONA (Celestoderm, *Betnovate, Diprosone)	Crema, Ungüento 0.05%
CLOBETASONA (Eumovate)*	Crema 0.1%
DIFLUCORTOLONA (Nerisona)*	Crema 0.1%
FLUCORTOLONA (Ultralan)*	Pomada 0.25%
FLUOCINONIDE (Topsym)*	Crema, Sol. 0.5%
FLUOCINOLONA (Synalar)*	Crema 0.025%
FLUOMETASONA (Losalen)*	Pomada 0.02%
HALCINONIDA (Halcinon)	Crema, Ung. Sol. 0.1%
HALOMETASONA (Sicorten)*	Crema 0.05%
MOMETASONA (Elomet)*	Crema 0.1%
PREDNACINOLONA (Maxiderm)*	Crema 0.1%
TRIAMCINOLONA (Ledercort-D)*	Crema 0.01%

* De venta en Ecuador.

M. ENZIMAS PROTEOLITICAS

Colagenasa.- Es un agente desbridador enzimático, derivado de la fermentación de Clostridium histolyticum, capaz de digerir colágeno nativo y proteína desnaturalizada. Tiene aplicación en

el desbridamiento de áreas severamente quemadas. La colagenasa, en forma de ungüento conteniendo 250 unidades por gramo **(Santyl),** se aplica a la lesión todos los días o pasando un día y se cubre con un apósito estéril.

Fibrinolisina - desoxirribonucleasa.- Es un agente desbridador tópico formado por 2 enzimas hidrolíticas que actúan desintegrando la fibrina e hidrolizando al ácido desoxirribonucleico (DNA). Se aplica para desbridar heridas quirúrgicas, lesiones ulcerosas y quemaduras severas. Son escasas las reacciones adversas. El preparado comercial **(Elase**) se presenta en forma de ungüento.

Sutilainsa.- Es una enzima proteolítica elaborada por el bacillus subtillis. Aplicada en forma de ungüento, ejerce actividad proteolítica en desbridamiento y limpieza de heridas.

El preparado es irritante de las conjuntivas y de los tegumentos, en cuyos casos debe suspenderse su aplicación.

Papaína.- Enzima proteolítica útil en la limpieza de heridas infestadas y con tejido necrótico, detritos fibrinosos o escaras. Se aplica en forma de ungüentos con 10% de papaína y un 10% de úrea sobre las lesiones y se cubren con apósito estéril. No debe entrar en contacto con los ojos.

N. ANTIPARASITARIOS

El tratamiento de dos formas de parasitosis cutánea es abordado en este capítulo: escabiosis y pediculosis.

DDT (Dicofan, Clorofenotano).- Es un poderoso insecticida ampliamente utilizado en agricultura y en plan doméstico. Su toxicidad selectiva en insectos se debe a que atraviesa con facilidad el exoesqueleto quitinoso, sus efectos tóxicos en insectos y mamíferos se debe principalmente a su acción sobre las neuronas. En mamíferos, en concentraciones elevadas, produce convulsiones.

El envenenamiento crónico con dicofán puede causar daño hepático. En el hombre la dosis oral única de DDT que puede causar efectos tóxicos es alrededor de 10 mg/ Kg. La DL_{50} es de 300 - 500 mg/Kg.

Los piojos corporales y las ladillas que son sensibles al DDT pueden eliminarse aplicándolos en polvos al 2 - 10% en caolín, talco u otras sustancias inertes.

Hasta hace pocos años el DDT era un tratamiento extremadamente eficaz para infestaciones por piojos: sin embargo. el desarrollo creciente de resistencia y la posibilidad de efectos tóxicos prolongados en el hombre, aunadas a sus acciones en la ecología mundial, han determinado de que en la actualidad prácticamente sea inútil en muchas partes del mundo y que sean los gobiernos los que controlen cada vez más su uso.

HEXACLORURO DE GAMA-BENCENO: insecticida clorado, conocido también como **lindano,** es un veneno de contacto con efectos fumigante y residual. Sus vapores penetran en los artrópodos a través de la cutícula, afectando las terminaciones nerviosas. Posee una acción insecticida, larvicida y acaricida más rápida que el dicofán, y tiene una menor acción residual.

BENZOATO DE BENCILO: Ester bencílico del ácido benzoico, acaricida utilizado en el tratamiento de la escabiosis y pediculosis. Se lo emplea en loción al 25% y en crema al 1% (Fig. 56.5).

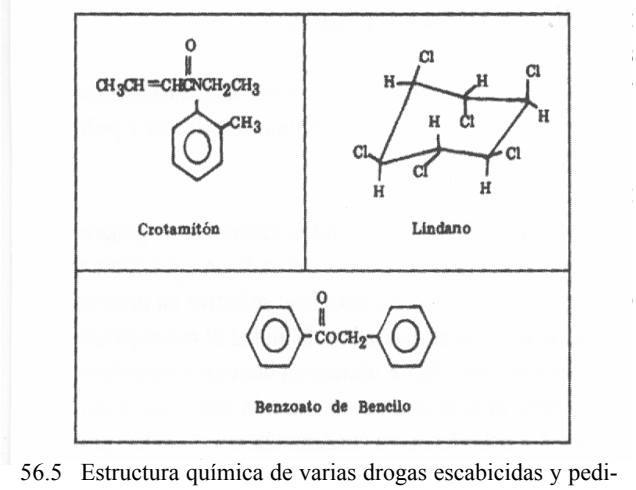
En casos de escabiosis antes de su aplicación, el paciente debe tomar un baño con jabón y agua caliente, a fin de facilitar el contacto del fármaco con el parásito, se aplica la loción en toda la superficie corporal por debajo del cuello. El proceso debe repetirse a las 24 horas, alternativamente puede aplicarse cada 12 horas por 3 ocasiones. Deberán hervirse las prendas, incluyendo la ropa de cama para evitar la reinfestación.

El benzoato de bencilo es usado también como repelente de insectos. Puede desencadenar reacciones alérgicas, irritación de piel y ojos, incremento del prurito, ardor en los genitales y en el cuero cabelludo.

CROTAMITON: Acaricida que para el tratamiento de la escabiosis se lo emplea en forma de crema o loción al 10%, debe aplicarse por debajo del cuello en toda la superficie corporal.

Si se toma un baño previo, la piel debe estar completamente seca antes de su aplicación. Igual que en los casos anteriores, una segunda aplicación se realiza a las 24 horas.

El crotamitón posee también propiedades antipruriginosas y al ser aplicado produce un rápido alivio del escozor. Se lo ha utilizado en prurito anal, vulvar, escrotal y pruritos asociados con varios tipos de



56.5 Estructura química de varias drogas escabicidas y pediculicidas.

dermatosis. Su efecto dura de 6 a 10 horas luego de su aplicación.

El crotamitón puede producir irritación de la piel, especialmente en la piel inflamada, por lo que debe emplearse con cuidado en procesos exudativos agudos y dermatitis vesiculares.

O. ANTIACNEICOS

En el acné, enfermedad cutánea frecuentre entre los jovencitos, se taponan los folìculos pilosebáceos, se llenan de sebo y allí crece la bacteria Propionibacterium acnes, dando inflamación que se expresa a modo de comedones, pústulas o quistes. Tres objetivos deben cumplirse con la terapia:

Reducir la seborrea con estrógenos o ciproterona sistémicos.

Suprimir el sebo: tretinoína, adapaleno, peròxido de benzoilo.

Suprimir la inflamación: eritromicina, clindamicina, metronidazol, minociclina.

Los fármacos que se administran por vía sistémica se analizan en otros capìtulos de este libro,. En este se resumen los aspectos sobresalientes de la medicación de uso tópico.

La **tretinoína e isotretinoína** son retinoides para uso tòpico y sistémico respectivamente, es preferible usarlas con antimicrobianos, disminuyen el grosor de la capa córnea y eliminan el sebo, permeabilizan el folículo y facilitan el ingreso a las lesiones de otros fármacos. No deben administrarse en el embarazo, sus efectos se expresan después de unas cuatro semanas. Tretinoina se vende en crema, gel y solución (Retin-A) en concentraciones al 0.05, 0.1 y 0.4% e isotretinoína en cápsulas de 10 mg (Accutane); esta administración sistèmica solo se justifica en formas severas de acné por las reacciones adversas que producen entre ellas teratogenicidad. Hay una forma farmacéutica de tretinoína en microesponjas que disminuye el tiempo de tratamiento en cerca de dos semanas.

El **adapaleno** (Differin) y **el tazaroteno** (Tazorac), son retinoides que carecen de acciones teratógenas y fototóxicas como los anteriores, actùan uniéndose a los receptores nucleares del ácido retinoico y normalizan la diferenciación del epitelio folicular. Vía por la cual disminuyen ostensiblemente la formación de microcomedones. El primero se presenta en crema, gel y solución al 0.1% y el segundo en gel al 0.05%. Se aplican una sola vez al día.

El **peróxido de benzoilo** se presenta en forma de crema, gel y aerosol al 10%, es sobre todo útil para erradicar colonias propias del acné, se aplica una sola vez al día, es alergizante y produce fotosensibilidad.

LECTURAS QUE SE RECOMIENDAN

BUFFA, D.: Photochemotherapy in Mycosis Fungoides. The Lancet Il 49, July 12, 1980.

GRAERNE, S. Farmacología Clínica y Terapéutica Cap. 14, Salvat, Barcelona, 1983.

INSTITUTO NORUEGO DE SALUD PÚBLICA. ATC index 2008. Page Web The WHO Collaborating Center for drug statistics methodolo gy 34. (sept - oct 2008)

MELSKI, J.: Current Concepts Topical Therapy for Acne. The New England Journal of Medicine 302:503, february 28, 1980.

NAIK, R.: 8-Methoxypsoralen Induced Nail Pigmentation. Int. Dermatology. J. 21:5, 1982.

PATTERSON, J.: Treatment of Hypopigmented Sarcoidosis with 8-methoxypsoralen and Long Wave Ultraviolet Light. Int. Dermatology. J. 21:8, 1982.

ROELANDTS, R. et al.: A Survey of Ultraviolet Absorbers in Commercially Available sun Products. Int. Dermatology. J. 22:4, 1983.

RUIZ, J. Texto de Dermatologia. Facultad de Medicina Uc, Sexta ed, Quito, 2007.

SAVIN, J.: Algunos principios para el uso de Corticosteroides Tópicos. Br. Med. J. 290:1607, 1985.

TRONNIER, H.: McBmethoden an der Hant 2 ur Ermittlug der wirkung Kosmeticher Praparate. Parff. Kosmetic. 65:8, 1984.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 57

NEUROTRANSMISIÓN CENTRAL

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

Sólo a la naturaleza compete la inverosímil tarea de convocar átomos en un microespacio subcelular, ordenarlos, imbricarlos y ponerlos en tal situación de alerta y movilidad que de su comportamiento dependen funciones tan complejas como el pensamiento, la memoria y reflexión humanas, grados superlativos en el proceso biológico de evolución. En el sistema nervioso central ocurren estas maravillas que al final, diseñan el comportamiento social y hacen la historia feliz o cataclísmica de la humanidad.

Añadase un neo concepto de funcionalidad cerebral: la neurona es una célula altamente especializada y por tanto resistente al cambio, integrada en redes que experimentan cambios en la conectivida funcional y sometida continuamente a una remodelación plástica, remodelación que podría advertirse como el ***"invento de la evolución"****, para que el sitema nervioso pueda escapar de las restricciones de su propio genoma y, adaptarse de manera fluida e inmediata a las presiones del medio, los cambios fisiológicos y las experiencias.*

La base nuclear del trabajo nervioso radica en la biosíntesis de neurotransmisores encargados de impartir señales a las estructuras sub o suprayacentes y mantener tal oficio en forma ininterrumpida: expresión, integración, comunicación, análisis y reflexión son las manifestaciones de su acción. "La neurona es una célula particularmente capacitada para recibir simultáneamente un número incontable de señales externas, traducirlas e incorporarlas en su propia biología, integrarlas en el espacio y en el tiempo para finalmente emitir su propia interpretación con su peculiar lenguaje, el que le proporciona su maquinaria neurotransmisora". Es, a no dudarlo el sistema nervioso, la más compleja computadora biológica que conoce el cerebro humano.

Si bien es verdad, la aplicación de sustancias su-ceptibles de modificar la conducta o combatir el dolor tiene ya reminiscencia milenaria, también es innegable que la extraordinaria explosión técnico-científica de las últimas décadas, ha permitido el desenvolvimiento de la medicina al que hoy asistimos y por cierto, la etapa maravillosa que nos espera. Reproducir con fármacos un cuadro esquizofrenoide y medir las monoaminas que disminuyen o incrementan su concentración intraneuronal o intrasináptica, depositar en el quirófano pacientes vivos sin sensibilidad e inconscientes para que proceda en cualquier dirección el bisturí de un cirujano; o

bien, radiografiar el micrositio en el cual ocurre un insensible cambio bioeléctrico citoplasmático o membranario, únicamente ha sido posible mediante técnicas de microseparación histo e inmunoquímicas, aplicación de ligandos radioactivos, uso de electrodos microvoltaméricos, fraccionamiento subcelular, implementación de mi-crolesiones selectivas, uso de la tomografia por emisión de positrones, diseño de anticuerpos monoclona-les, hibridación in situ, cristalografía de rayos X métodos autoradiográficos y de clonado celular, moldeamiento de hibridomas, transfección de "células cero " con mRNA y ultimamente, secuenciación e identificación de los genes responsables de la producción de neurotransmisores, receptores y sistemas efectores de señalización citoplasmática, asi como animales transgénicos.

Por lo que hemos expresado, no es necesario advertir que muchos mecanismos de la función cerebral son conocidos superficialmente, que las señales eléctricas producidas por apertura o cierre de canales iónicos, no obedecen a un neurotransmisor preciso, sino a influencias difusas que a su vez generan multiplicidad de mensajes. Por tanto, la acción y efecto de varios fármacos que trabajan a este nivel resulta difícil de entender y peor de explicar y conocer. A ello hay que sumar una dificultad adicional: los trastornos emotivos y del comportamiento humano que consolidan o incrementan o bien desencadenan afecciones orgánicas no tienen modelo experimental idóneo; a pesar de ello, la Neurofarmacología ha contribuido en estos últimos veinte años en forma inconmesurable para dilucidar la pluralidad de fenómenos fisiológicos y patológicos, antes ubicados en la especulación metafísica, y el misterio.

SUSTANCIAS ENDÓGENAS QUE INFLUYEN EN LA TRANSMISIÓN DE LAS SINAPSIS CENTRALES

Las sustancias que participan en la neurotransmisión central desde el punto de vista funcional, pueden ser clasificadas en cuatro grupos:

1. **Neurotransmisores,** aquellas que liberándo se desde el terminal sináptico van a establecer comunicación química con la membrana postsináptica ya sea induciendo cambios ióni cos temporales o modificando el estado metabólico de la neurona. Pertenecen a este grupo: dopamina, noradrenalina, serotonina.

La acción de los neurotransmisores se traduce en tres categorías electrofisiológicas:

a) Inhibición por ingreso de iones negativos (Cl^-) que hiperpolarizan la membrana.
b) Excitación por ingreso de iones positivos Na, Ca, para despolarizar la membrana postsináptica.
c) Modulación de las reacciones condicionales de la membrana por disminución de la conductancia iónica al cerrarse los canales de fuga que están normalmente abiertos en las neuronas en reposo.

2. **Neurohormonas,** son hormonas elaboradas por las neuronas que median la comunicación química en las sinapsis a más de verterse a la sangre y trabajar a distancia. Vasopresina, oxitocina, hormona antidiurética son ejemplos de este grupo.

3. **Neuromediadores,** son las sustancias que a consecuencia del mensaje sináptico aumentan su concentración en el citoplasma de la neurona efectora para garantizar la respuesta celular. Son: AMPc, GMPc, óxido nítrico, trifosfato de inositol.

4. **Neuromoduladores,** son aquellas sustancias que influyen en el nivel de excitabilidad de las neuronas y modifican la intensidad del efecto producido por los neurotransmisores. Adenosina, dinorfina, VIP, pertenecen a este grupo.

Factores neurotróficos, son sustancias que producidas por las neuronas o por células inflamatorias o inmunitarias, ayudan a las células nerviosas a reparar lesiones o cumplir procesos histológicos; aquí se encuentran el factor de crecimiento nervioso, factor de diferenciación colinérgica, oncostatina M, activina A, factor de crecimiento epidérmico, factor neurotrófico ciliar, etc.

La larga lista de sustancias que intervienen en la transmisión sináptica a nivel central, desde el punto de vista químico corresponde a uno de los grupos siguientes:

1. Monoaminas: Acetilcolina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina.
2. Aminoácidos: Gaba, glicina, glutamato, aspartato.
3. Péptidos: endorfinas, taquikininas, VIP, colecistoquinina y otros.
4. Nucléotidos

1. MONOAMINAS

ACETILCOLINA

Actúa como un sistema de neurotransmisión difuso, se encuentra en concentraciones altas en sinapsis colinérgicas: núcleo caudado, hipotálamo e hipocampo; concentraciones menores se han reportado en: corteza cerebral, protuberancia anular, bulbo y médula espinal, especialmente en está última, las células de Renshaw son el mejor ejemplo de trabajo colinérgico. Son cuatro las principales vías colinérgicas descritas a nivel central:

1. Vías ascendentes que se originan en los núcleos telencefálicos magnocelulares hacia la corteza; esta vía participa en los fenómenos de memoria y aprendizaje y es una de las que se afecta en la enfermedad de Alzheimer (Núcleo basal de Meynert) y los estados avanzados de Parkinson.

2. Desde el septum medial al hipocampo integrando el sistema reticular activante y el bulbo olfatorio, esta vía interviene en el sueño y despertamiento. El contenido de acetilcolina cerebral durante el sueño aumenta y disminuye durante los estados de excitación.

3. Núcleos caudado y putamen.

4. Mesencéfalo caudal, hipotálamo y núcleos de la región caudal del tronco; participa en la regulación de las funciones cardiovasculares y respiratoria.

   Con el aislamiento de **epibatidina,** compuesto que funciona como agonista nicotínico selectivo, se tiene evidencia que Ach interviene como analgésico inhibiendo la transmisión nociceptiva a nivel medular.

Los receptores colinérgicos a nivel central.son muscarínicos (membrana postsináptica) como nicotínicos (presinápticos), sus características están anotadas en la tabla 17-1. (capítulo 17)

NORADRENALINA

Los cuerpos de las neuronas noradrenérgicas forman pequeños racimos en el cerebro y médula desde donde arrancan axones hacia sectores difusos del sistema. El principal racimo está ubicado en el locus ceruleus desde donde salen axones ascendentes al cerebro medio, hipocampo y corteza, que dan millones de terminales liberadores de NA, expulsando el neurotransmisor como un aerosol. El locus ceruleus está implicado en el control descendente del dolor. Otro pequeño racimo de neuronas adrenérgicas ubicado más ventralmente que el anterior, emite axones a hipotálamo y médula y tiene control cardiovascular, así como, participación en el reflejo disparado desde los barorreceptores para modular la presión arterial. La NA desde el nivel central participa en el despertamiento, el estado de vigilia o alerta, en el mantenimiento del humor y regulación de la presión arterial. Ocupa los mismos receptores α y β que anivel periférico.

DOPAMINA

Esta sustancia tiene amplia distribución cerebral, representa la mitad de todas las catecolaminas cerebrales. Existen tres principales vías dopaminérgicas:

a.- Nigro-estriada que controla la función motora.
b.- Mesolímbica-mesocortical involucrada en las emociones y la adicción a fármacos.
3.- Túbero-hipofisaria que controla la producción de prolactina (inhibición) y hormona de crecimiento (estimulación).

En el cerebro se han encontrado los mismos receptores descritos en el capítulo 18, pero la mayoría de funciones que cumple dopamina lo hace uniéndose a los D2, que parecen estar involucrados en la esquizofrenia.

Dopamina es una catecolamina esencial para ejecutar coordinadamente el movimiento voluntario a través del sistema nigroestriado en forma que su disfunción ocasiona la enfermedad de Parkinson, ella controla la producción hipotálamo-hipofisaria de prolactina, participa en la adicción que ocasionan los fármacos de abuso, a través de las sinapsis mesolímbicas que a su vez intervienen en el cumplimiento de necesidades vitales del individuo. Grado importante de ingerencia tiene dopamina en el control del pensamiento, la ideación, atención, motivación, percepción e interpretación de la realidad, en forma que su disfunción parece participar en la esquizofrenia. A nivel de la zona quimiorreceptora participa en el vómito, en fin, las neuronas dopaminérgicas al tener conecciones con múltiples sistemas de neurotransmisión, arregla un sistema difuso de modulación de varias funciones cerebrales.

TABLA 57 - I

SUSTANCIAS NEUROTRANSMISORAS CENTRALES Y SUS RECEPTORES

TRANSMISOR	LOCALIZACIÓN	FUNCIONES	RECEPT	AGONISTA	ANTAGONISTA	MECANISMO
I MONOAMINAS a. Noradrenalina	Locus ceruleus, corteza,cerebro medio,médula	Conducta Control presión arterial,alerta, vigilia,dolor	α_1 α_2 β_1 β_2	Fenilefrina Clonidina Xamoterol Procaterol	Prazosina Yohimbina Metoprolol Butoxamina	IP_3 AMPc ↓K+ AMPc ↑ AMPc ↑
b. Dopamina	Sust.negra,hipotálamo,hipófisis	Control hormonal,movimientos, conducta adicción,drogas	D_1 D_2 D_3 D_4	Fenoldopam Apomorfina Bromocriptina Dopamina	Clozapina Haloperidal Nafadotrida Spiperona	 AMPc ↑ AMPc ↓ -K+ Idem D2
c. Acetilcolina	Hipotálamo Hipocampo Corteza Protuberancia C.Renshaw	Memoria,sueño aprendizaje,respiraciòn,excitación,analgesia central	M_1 M_2 M_3 M_4 Nicot.	Oxotremorina Betanecol Oxotremorina Talsaclidina Epibátidina	Pirenzepina Galamina Darifenacina Tolterodina Metilacotinina	IP_3 AMPc↓ K ↑ ICR-Ca e IP_3 Aperturas Canales Na y K
d. Histamina	Hipotálamo posterior	Dinámica vascular,temperatura despertamiento	H_1 H_2 H_3	Metilhistamina Dimapril α metilhistamina	Mepiramina Cimetidina Tioperamida	IP_3 AMPc ↑ -
e. Serotonina	Hipotálamo,hipocampo,sistema límbico	Ansiedad Depresión Percepción sensorial,emesis apetito	$5HT_1$ $5HT_2$ $5HT_3$ 5HT4-7	Buspirona LSD Clorfenilbig -	Spiperona Metisergida Ondansetron -	↓ c AMP ↑ IP_3 ↑ Na^+ ↑ cAMP
II. AMINOACIDOS a. GABA	Interneuronas supraespinales	Memoria,atención,función, sensitivo,motriz ansiedad	$GABA_A$ $GABA_B$ $GABA_C$	Muscimol Baclofeno TACA	Bicuculina Saciofeno 3 APMPA	↓ cAMP ↑ cond.Cl^- ↑ cond.Cl^-
b. Glicina	Interneuronas supraespinales	Sensibilidad Sensorial,función motora	$GlyR_\alpha$ $GlyR_\beta$	Taurina	Estricnina	↑ cAMP
III. NEUROPEPTIDOS a. Encefalinas	Amplia distribución tronco encefálico	Dolor,liberación hormonas, neurolépticas	μ K	Sufentanilo Pentazocina	Naloxonazina Norbinaltorfimina	AMPc ICR-K

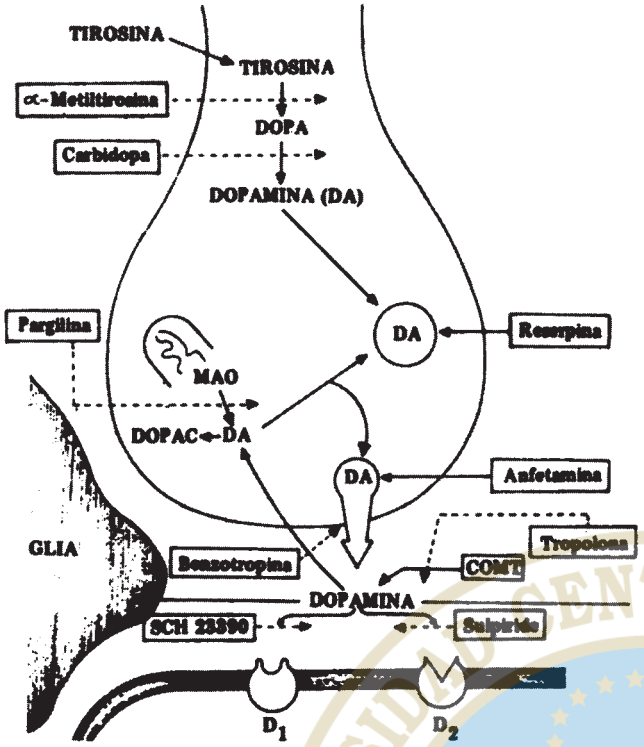
SEROTONINA

La serotonina participa en varios procesos fisiológicos y patológicos: controla el estado de ánimo de la persona, genera ansiedad, depresión, pánico, controla la temperatura corporal, participa en el vómito, la percepción sensorial, la conducción nociceptiva y desde luego, en las reacciones sicóticas producidas por fármacos como LSD. Finalmente, participa con otros neurotransmisores en el sueño, estado de vigilia, apetito. Las mayores concentraciones de serotonina se encuentran en el hipotálamo, sistema límbico, núcleos del rafe, hipocampo y glándula pineal (aquí sirve de sustrato para la formación de melatonina). Las vías triptaminérgicas nacen en los núcleos del rafe y se extienden en forma ascendente hacia corteza (zonas ópticas y olfatorias), núcleos profundos del cerebelo, hipotálamo posterior, ventrículos cerebrales, plexos coroideos, núcleo ceruleus, complejo olivar, y en forma descendente hacia las astas anteriores y posteriores y el núcleo intermedio lateral de la médula.

En el cerebro se encuentran distribuidos los distintos receptores para serotonina: del grupo 5-HTi, la variedad 5-HTIA es la más abundante, está vinculada con efectos inhibitorios, se concentran en el núcleo del rafe, sistema límbico, trabajan como autorreceptores e interactúan con fármacos antidepresores. El 5-HTID se ha detectado especialmente en globus palidus y sustancia negra; está ubicado en la membrana presináptica e interactúa con fármacos antimigraña. El receptor 5-HT2 está ligado con fenómenos excitatorios, se localiza en la corteza, interactúa con drogas alucinógenas, los receptores 5HT3 se ubica en el sistema nervioso autónomo corteza y área postrema, su bloqueo es útil para tratar la migraña, participan en la esquizofrenia. (Ver capítulo 19) Los receptores 5HT4 favorecen la liberación de Ach y aumentan el rendimiento cognitivo.

HISTAMINA

No obstante a que la presencia de mastocitos en casi todas las regiones del encéfalo dificulta los



57.1 Representacvión esquemática de una sinapsis dopaminérgica central, indicado los sitios de interación medicamentosa (las flechas discontinuas indican inhibición). DOPAC = ácido hidroxifenilacético.

estudios sobre síntesis y almacenamiento neuronal de esta amina, se ha logrado establecer que existe y se utiliza como neurotransmisor en eminencia media, hipotálamo mediobasal, núcleo mamilar, hipocampo, corteza cerebral y amígdala media, bulbo, cerebelo y médula espinal, capilares sanguíneos Entre las actividades centrales que cumple se encuentran: actitud de despertamiento, control de la temperatura, dinámica vascular, ingesta de agua y alimento.

A nivel central la histamina utiliza tres tipos de receptores, todos ligados a proteina G: Hi que son los responsables de la somnolencia que los antagonistas producen, sus respuestas parecen estar mediadas por el desdoblamiento de fosfato de inositol que altera la concentración intracelular de calcio; H2 que parece producir una acción despertante y sus respuestas están mediadas por los cambios en la concentración intracelular de cAMP; y, receptores FL que funcionan como autorreceptores autoinhiben la liberación de histamina.

ç2. AMINOÁCIDOS

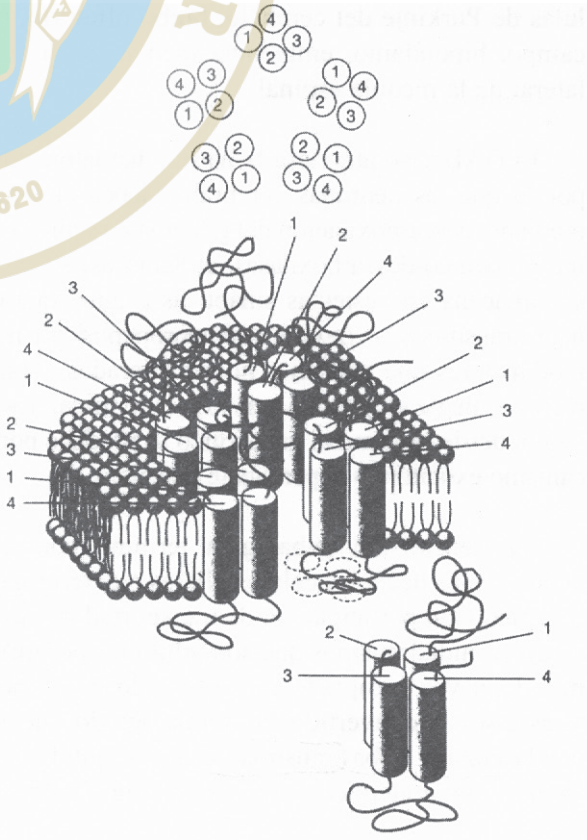
Se consideran dos grupos:

a. Aminoácidos inhibitorios: gama-aminobutírico o **GABA** y glicina; y,
b. Aminoácidos excitatorios: glutamato y aspartato.

GABA

El ácido gama-aminobutírico asegura entre el 30%-50% la neurotransmisión de las sinapsis centrales, está considerado como neurotransmisor inhibidor universal, integra un sistema cuya actividad equilibra y regula funciones como sensitivo-motriz, vigilia, memoria, atención, excitación; su inactivación encefálica global elimina el sistema y tiene a las convulsiones como su expresión mayor, de ahí su participación en las epilepsias, en cambio la excitación conlleva depresión con sueño, ansiolísis, amnesia hasta el coma.

Las neuronas GABA-érgicas se distribuyen ubicuamente pero se encuentran en el estriado, globus pálidus, y sustancia negra; otras se localizan en las células de Purkinje del cerebelo, bulbo olfatorio, hipo-



57.2 Diagrama que representa el receptor GABA, con el canal para Cl en el centro.

campo, hipotálamo, eminencia media, asta dorsal y lateral de la médula espinal.

El **GABA** no atraviesa la barrera hematomeníngea por lo que las neuronas cerebrales deben sintetizarlo mediante descarboxilación del glutamato (actúa la enzima glutámico-descarboxilasa), el ácido así sintetizado se almacena en vesículas sinápticas e igual que otros neurotransmisores coexiste con neuropéptidos y neuromoduladores que pueden o no ser liberados conjuntamente al llegar el impulso nervioso al terminal. La liberación desde el terminal gabaérgico se produce por mecanismo exocitótico dependiente de calcio.

La transmisión gabaérgica termina por recaptación activa hacia las células gliales o el terminal gabaérgico, con participación de transportadores de alta y baja afinidad mismos que son inhibidos por **guvacina.** Una vez recaptado es reutilizado como neurotransmisor o convertido en semialdehido succínico por la enzima gaba-transaminasa que se inhibe por el fármaco antiepiléptico: vigabatrina (Fig. 57.3).

Se han caracterizado hasta el momento tres tipos de receptores gabaérgicos, diferenciados con las letras A, B y C.

El receptor **GABA**A media la respuesta postsináptica rápida, es un complejo macromolecular representado por una glucoproteina heteropentamérica de 275 kD integrada por siete familias de subunidades (16 subfamilias en total), de las cuales las más abundantes son a |3 y y la combinación más frecuente es ai (32 72; cada subunidad tiene cuatro hélices transmembranarias con los residuos amino cefálico y carboxiterminal extraplasmáticos, pero los residuos del grupo amino tienen papel fundamental en la ligadura del agonista. Las cinco subunidades limitan al centro el canal para el Cl y de acuerdo con las múltiples posibilidades de ensamblaje de las subunidades se generan muchos subtipos de receptores; el grado de afinidad para las moléculas reguladoras y la conformación de los sitios absteneos para benzodiazepinas, barbitúricos, alcohol, anestésicos, esteroides endógenos (fig. 57.2). La activación de este receptor requiere el enlace de dos moléculas de GABA para abrir el ionoforo de Cl" e hiperpolarizar la membrana celular. GABAA tiene como agonista específico a muscimol y como antagonistas bicuculina y picrotoxina.

El receptor **GABA**B media la respuesta lenta y sostenida, es metabotrópico, como todos los acoplados a pG, tiene 7 dominios transmembranarios, el agonista específico es baclofeno pero no responde a benzodiazepinas, barbitúricos o etanol, funciona como autorreceptor inhibiendo la liberación de GABA, y en la membrana postsináptica inhibe los canales de Ca voltaje-dependientes, abre los de K. En su ubicación postsináptica está relacionado con la acción antiespasmódica, analgesia supraespinal, hipotermia, catatonía, supresión de los ataques de pánico, reducción de la memoria.

El receptor **GABA**c es también un receptor ionotrópico con un canal de compuerta para Cl que se ubica en retina, es 10 veces más sensible al GABA que el receptor AB, resistente a picrotoxina, insensible a barbitúricos, tiene como agonista específico a Taca (ácido transamino crotó-nico) y como antagonista a 3APMPA (ácido 3-aminopro-pil fosfínico)

Fuera del sistema nervioso central, el GABA participa en agregación plaquetaria, relajación bronquial, estimulación del útero, oviducto y vesícula, reacción acrosómica del espermatozoide e inhibe la migración de células cancerosas en colon. (Tabla 57.I)

GLICINA

Es un aminoácido sintetizado en el organismo a partir de serina de la cual la enzima hidroximetíltransferasa retira un fragmento hídroximetilo. Se libera desde las vesículas almacenadores por exocitosis calcio-dependiente y en la membrana postsináptica se une al receptor GLyR. Este receptor tiene una estructura pentamérica con dos subunidades: alfa funcionales y beta estructurales; tiene cuatro dominios con los extremos amíno y carboxi que son extracelulares, la proteína tiene en su interior un canal permeable al Cl que al ingresar hiperpolariza e inhibe a la célula postsináptica. La transmisión termina por captura de la glicina por medio de dos transportadores: $GLYT_1$ y $GLYT_2$ de los terminales sinápticos y los astrocitos, en cuyo interior se degrada con participación de la descarboxilasa.

Su presencia es notoria en el tallo cerebral, la zona pontínocerebelosa y médula espinal; participa en la generación de ritmos motores, procesamiento de señales sensoriales y nociceptivas: auditiva, visual. Se la responsabiliza de generar hiperplexia en bebes y esquizofrenia en adultos. La primera es una respuesta exagerada a estímulos sensoriales con sobresaltos duraderos e hipertonía muscular (rigidez) en tronco y extremidades. Presenta alto riesgo de muerte por espasmo laríngeo. En cuanto a la segunda, si se bloquea el transportador $GLYT_1$ con **sarcocina**, mejora el aprendizaje asociativo

AMINOÁCIDOS EXCITADORES

Los más conocidos y estudiados son el **glutamato** y **aspartato,** menor interés tienen: homocisteato, quinolinato y N-acetil-aspartil-glutamato.

GLUTAMATO

Fue el primer aminoácido excitador reconocido luego de descubrir sus efectos convulsivos y la habilidad para despolarizar y excitar neuronas aisladas, propiedades que en buena medida se deben a la presencia en la molécula de un grupo NH2 y dos grupos básicos COOH. El glutamato debe ser sintetizado en el organismo y ello ocurre por dos vías: en los terminales nerviosos glutaminérgicos a partir de ácido alfacetoglutárico formado en el ciclo de Krebs y amoníaco con intervención de la enzima GABA transferasa y a partir de glutamina producida por las células gliales (Fig. 57.3). Como todo neurotransmisor, glutamato se libera de la terminación glutaminérgica, por un mecanismo calciodependiente, y es removido de la brecha sináptica por recaptación de la glía, en cuyo interior la enzima glutamin-sintetasa lo convierte en glutamina, parte de la cual escapa al espacio sináptico y por un sistema carrier dependiente de Na ingresa al terminal nervioso glutaminérgico, para transformarse nuevamente en glutamato por acción de la glutaminasa mitocondrial.

Se ha establecido que en las sinapsis glutaminér-gicas en condiciones de reposo se mantiene un equilibrio dinámico entre los compartimientos de glutama-to: vesícula sináptica, espacio extracelular y citoplasma presináptico; este equilibrio es posible por la existencia de tres tipos de transportadores electrogénicos, uno de ellos asentado en las membranas plasmáticas del terminal nervioso y de la glía, es dependiente de Na de modo que por cada glutamato que ingresa a la neurona, son cotransportados tres iones Na y se expulsa uno de K, este sistema no es específico y también acarrea aspartado. El otro sistema es independiente de sodio y corresponde a la membrana vesicular. Tras pruebas experimentales se ha comprobado que este equilibrio es indispensable para no dañar a las neuronas; si se rompe, como ocurre en la anoxia perinatal o la isquemia, se produce lesión y muerte neuronal, acción excitotóxica; de este fenómeno surge el término **excitotoxina** para designar a las sustancias que producen excitación celular y luego cambios degenerativos. (Fig. 57.4).

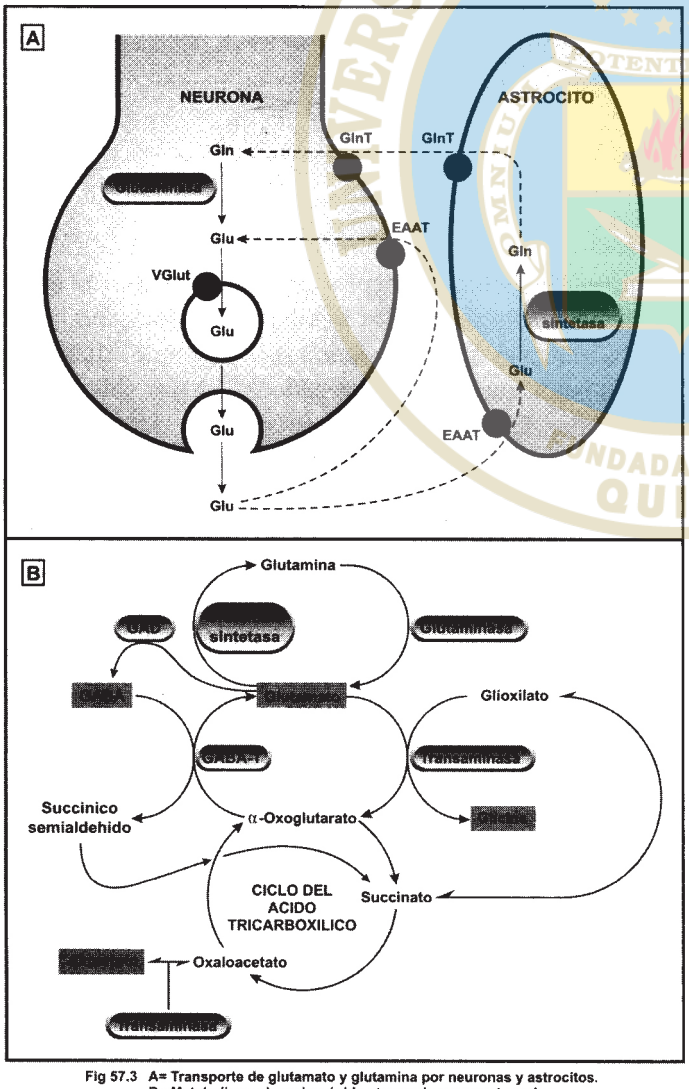


Fig 57.3 A= Transporte de glutamato y glutamina por neuronas y astrocitos. B= Metabolismo de amino-ácidos transmisores en el cerebro.

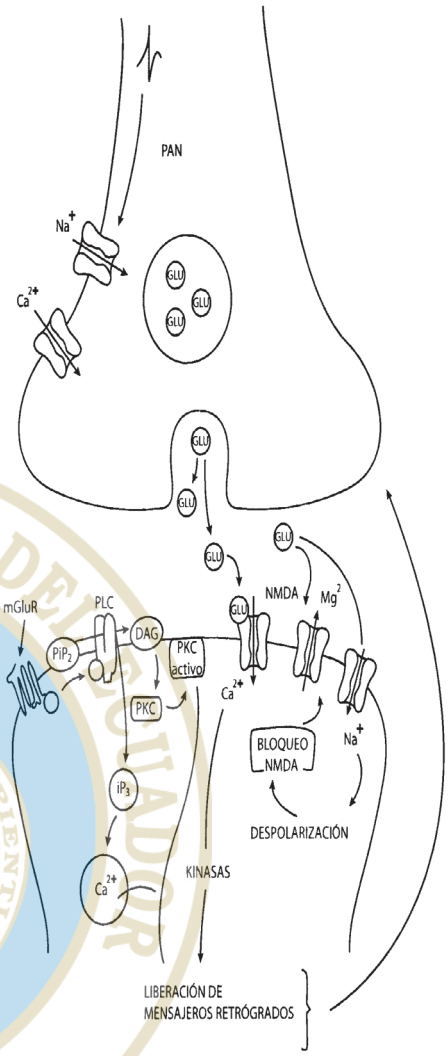


Fig. 57.4 Interacciones biomoleculares entre los tres tipos de receptores para glutamato.

TABLA 57 - II

CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES*

	MMDA	AMPA	KAINATO	METABOTROPICO
Selectivos AGONISTAS	N-metil-d-aspartato	AMPA,quisqualato		Ácido aminociclopentano dicarboxilico (trans-ACPD)
No selectivos	Glutamato,ibotenato quinolinato	Ciclotiazida, Piracetam,ampa kinas	Kainato,domoato, ácido acromélico	Quisqualato,ibotenato
Selectivos ANTAGONISTAS	Ifenprodil,selfotel	NBQX	Kynurenato	Ap3
No selectivos	Ketamina PCP, dizolcipina	CNQX	NBQX	MCPG Metilcarboxifenilglicina
DISTRIBUCIÓN	Amplia SNC. Hipocampo,corteza amígdala,estriatum, hipotálamo	Amplia y paralela a NMDA,cerebelo	Áreas específicas y fibras C raíces dorsales	Corteza, estriatum, hipocampo,cerebelo
FUNCIONES	Plasticidad sináptica, componente rápido y lento despolarización, desarrollo SNC aprendizaje. Excitotoxicidad	Componente rápido potencial excitador	Componente rápido potencial excitador	Desarrollo de plasticidad, excitotoxicidad sinaptogénesis aprendizaje asociativo
MECANISMO DE INTERNALIZACIÓN	↑ Na^+,↓conductancia para K^+ y Ca^{2+}			↓ cAMP, ↑IP_3

* Elaborado con datos tomados de varios autores

Estos aminoácidos se encuentran ampliamente distribuidos en todo el SNC aunque las mayores concentraciones se localizan en corteza, tálamo, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, striatum, gyrus dentado. Se han involucrado en muchos fenómenos fisiológicos como el procesamiento de la información sensorial, aprendizaje y memoria, coordinación de movimientos para los procesos cognocitivos, sinaptogénesis, etc. y a su vez, su disfunción participa en desórdenes neurológicos que incluyen: epilepsia, espasticidad, choque, neurotoxicidad tras anoxia e isquemia, enfermedades de Huntington's, Alzheimer y esquizofrenia.

Se han descrito cuatro tipos de receptores para los aminoácidos excitadores (Tabla 57-11) tres de ellos son ionotrópicos activados por ligandos y reciben el nombre de la sustancia agonista a la cual se ligan y uno, metabotrópico asociado a pG, estos son: **NMDA**, activado por N-metil-d-aspartato, es un complejo tetramérico para canales iónicos constituido por subunidades en el cual se asocian: un sitio de enlace para glicina que trabaja como cotransmisora, $GluN_1$ y cuatro subunidades para glutamato: $GluN_{2A-D}$. Permite la salida de K, e ingreso de Na y Ca y permanece bloqueado por Mg cuando la célula está polarizada y en reposo, pero el bloqueo desaparece si la célula se despolariza (Fig. 57.5). Media las despolarizaciones lentas de la membrana, participa en la transmisión de impulsos dolorosos especialmente del dolor crónico en las raices dorsales de la médula. La activación de este

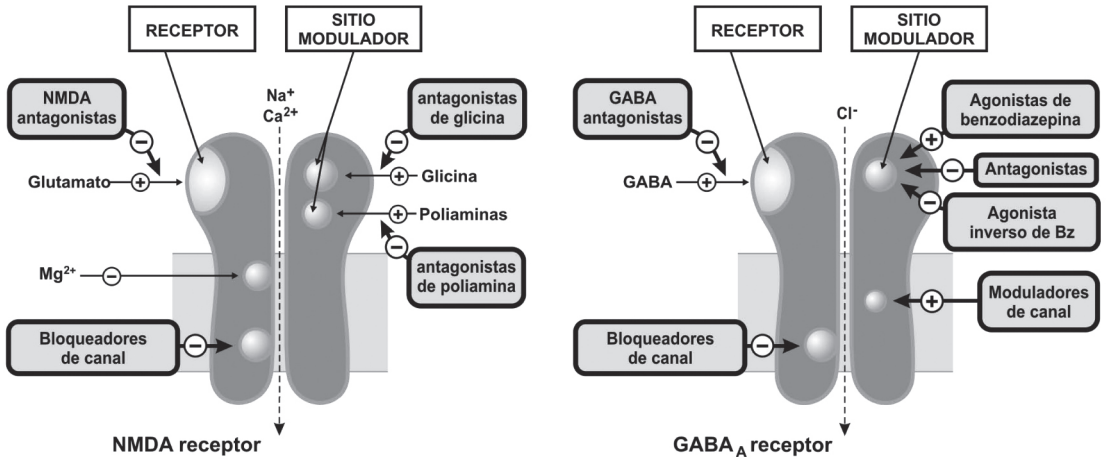


Fig 57.5 Sitios de acción de las drogas en los receptores NMDA y $GABA_A$.

receptor requiere el concurso simultáneo de glutamato y glicina, y están comprometidos en enfermedades neurológicas como shock, injuria traumática cerebral, demencia, ezquizofreniay dolor neuropático. Hay una sustancia **d-serina** que activa NMDA vía sitio de la glicina. **AMPA**, activado por ácido aminometilisoxazolpropiónico, permeable para Na y K.y poco para Ca, media la despolarización rápida de la membrana. Téngase presente que el exceso de ingreso de Ca produce muerte neuronal. **Kainato,** activado por ácido kaínico funcionan como receptor AMPA y en la médula participa en la transmisión del dolor. Receptor **metabotrópico,** (mGlu) así designado por cuanto la interacción con glutama-to hidroliza el difosfato de inositol y genera trifosfato de inositol, mediador encargado de liberar calcio in-tracelular. El receptor metabotrópico ha sido clonado y se conocen 8 subtipos: mGlul-mGlu5 que controlan la plasticidad sináptica, el aprendizaje asociativo y participan en procesos neurodegenerativos; mGlu2-3 se encargan de producir factores neurotróficos para la acción neuroprotectora, mGlu 4,6,7,8 inhiben la liberación presináptica de glutamato y GABA. Todos tienen la estructura común de 7 hélices transmembranarias.

Delicados e incisivos estudios de las sinápsis glutaminérgicas en el hipocampo intentan acercarse al proceso fisiológico de memoria y aprendizaje. La plasticidad sináptica, fenómeno en el cual glutamato y receptor NMDA juegan un rol fundamental, tiene una razón multifactorial, pero la denominada **potenciación a largo plazo** (PLP) es su principal componente: es un incremento de la transmisión sináptica que dura días o semanas, luego de la ruptura presináp tica corta inducida por estimulación de alta frecuencia. Se sospecha que el aprendizaje ocurre en las neuronas sensoperceptivas del hipocampo, cuando la "fortaleza sináptica" aumenta siguiendo a la actividad simultánea de neuronas pre y postsinápticas, asunto que tiene relación con la PLP actuando en receptores NMDA y AMPA, pero sólo es posible si la célula postsináptica está despolarizada al momento de la corta y condicionada ruptura (muchas vesículas) presinápticas; es tan cierto este proceso que al bloquear el receptor AMPA con la sustancia CNQX se impide la PLP e interfiere el aprendizaje. Aquí mismo parece actuar un novilísimo mecanismo de control cibernético: el óxido nítrico formado durante la PLP puede influir en el terminal nervioso presináptico, actuando como "mensajero retrógrado". (Fig. 57.6)

El desarrollo de agonistas y antagonistas para cada uno de estos receptores abre esperanzadoras perspectivas en el tratamiento de diversos trastornos neu-rológicos, así, el antagonista NMDA dizocilpina bloquea procesos convulsivos, el antagonista del receptor metabotrópico AP3 protege contra isquemia cerebral experimental. La presencia de receptores gluta-minérgicos fuera del sistema nervioso central, en hueso, piel, megacariocitos, células beta del páncreas, aún no encuentran correlato funcional.

3. PÉPTIDOS

Técnicas de radioinmunoensayo, ratones trans-génicos o la síntesis de agonistas y antagonistas ha permitido identificar en el SNC un número creciente de péptidos, hasta hoy 60, la mayoría de los cuales participan activamente en la comunicación interneuro-nal. Si bien la comunicación peptídica tiene varios as-

pectos que son homólogos con aquellos que usa la transmisión por monoaminas y aminoácidos, hay caracteres que son peculiares y le hacen distinta:

a.- Las vesículas de transporte tienen péptidos precursores y dentro de ellos se van formando los péptidos activos.
b.- Después de la exocitosis las vesículas no son recargadas, deben ser reemplazadas.

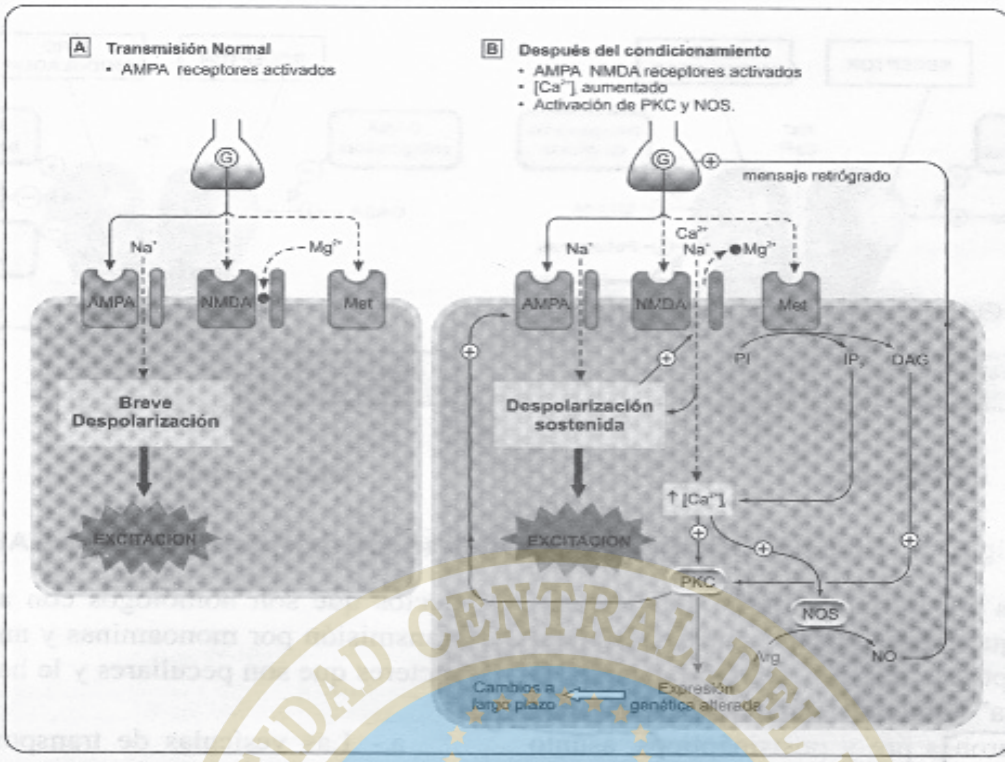


Fig 57.6 Mecanismo de potenciación a largo plazo. PKC= protein kinasa C. NOS= sintetasa de óxido nitroso

c- Los péptidos no son recaptados por el terminal sináptico.

d.- Los péptidos no actúan sobre canales iónicos sino en receptores ligados a pG, por ello son moduladores y dan respuestas lentas.

La síntesis de neuropéptidos se realiza en el cuerpo de la neurona a nivel del retículo endoplásmico rugoso bajo el modelo de una macromolécula pre-pro-proteica que irá desmembrándose de grupos de aminoácidos (clivaje endoproteolítico) conforme progresa en dirección del terminal nervioso sináptico; en efecto, sobre la pre-pro-proteína intervienen endopeptidasas y carboxipeptidasas que la degradan a pro-proteína y luego a neuropéptido sea en el aparato de Golgi o en las vesículas secretoras. Estos se agrupan en granulos secretores, envase que los traslada en su camino a lo largo del axón hasta el citoplasma presináptico desde donde son liberados por exocitosis mediante un proceso calcio-dependiente. El péptido que ha sido liberado a la brecha sináptica se pierde, no es recaptado como ocurre con otros neurotransmisores, por esto hay un período de latencia hasta que la sinapsis sea recargada de péptido por una nueva síntesis neuronal, quizá por ello, las modificaciones que ocurren en el receptor postsináptico peptidérgico son duraderas y la velocidad de repleción peptídica varía de una neurona a otra, conforme se almacena el neuropéptido en el aparato de Golgi perinuclear.

Las endopeptidasas regulan la velocidad y cantidad de neuropéptidos sintetizados, unas son homologas para toda una familia de neuropéptidos y otras son específicas como la carboxipeptidasa I que solo interviene en la síntesis de encefalina.

PÉPTIDOS OPIÁCEOS

Son sustancias endógenas con actividad similar a los opiáceos en cuanto al bloqueo de estímulos nociceptivos. Se clasifican según la macro-molécula de cuya fragmentación se originan: **endorfinas** las que se originan de la propiome-lanocortina, **encefalinas** de la pre-pro-encefalina y **dinorfinas** de la pro-dinorfina. Estos neurotrans-misores ocupan los mismos receptores que la morfina y se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso pero se concentran en la sustancia gris periacuenductal, núcleo espinal del trigémino y láminas I y II de la médula espinal, áreas estrechamente relacionadas con el traslado de estímulos algésicos. Los péptidos opioides causan analgesia activando la vía inhibitoria descendente que desde el aerea gris periacueductal pasando por el núcleo magnus del rafe, llegan a las astas dorsales de la médula, inhibiendo la transmisión en las raíces dorsales e inhibiendo la excitación de terminales nerviosos sensoriales en la periferie e hiperpolarizan la membrana postsináp-tica.

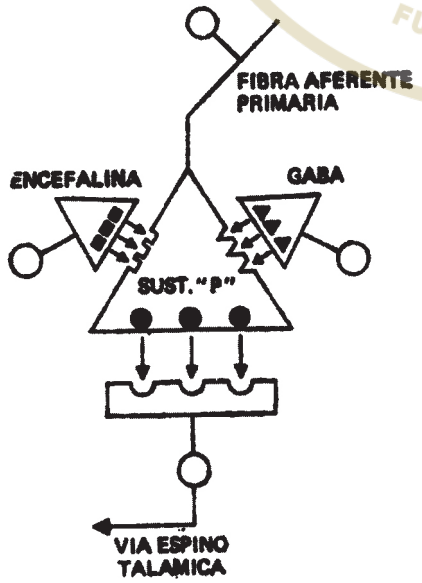
Los estudios sobre la acción analgésica de los opioides endógenos no han culminado en beneficios clínico-farmacológicos.

TAQUIKININAS

Constituyen un grupo de péptidos con una secuencia aminoacídica parecida y arrancan de dos precursores homólogos, preprotaquikinina alfa y preprotaquikinina beta; en el grupo constan: sustancia P, neuroquinina A, neuroquinina B, neuropéptido K y neuropéptido γ.

La sustancia P es un polipéptido constituido por 11 aminoácidos, fue descubierto en 1931 cuando Von Euler y Gaddum buscando acetilcolina en extractos de cerebro e intestino encontraron una sustancia que contraía el músculo liso del intestino y disminuía la presión arterial, este material fue llamado sustancia P por estar contenido en una preparación en forma de polvo (P, "powder"), tiene amplia distribución en el SNC, fibras de transmisión del dolor, núcleo caudal del trigémino, sus-' tancia negra, hipotálamo, área cinérea, área postrema, pulpa dentárea, neuronas y células endocrinas del intestino, cuerpo carotídeo, terminales de las vías aferentes de los barorreceptores, terminales del simpático y parasimpático, etc.

A nivel de la sustancia negra se ha determinado con certeza la neurotransmisión mediada por sustancia P, fenómeno que operaría del siguiente modo: por desdoblamiento de un polipéptido de mayor peso molecular, pre-pro-taquikinina alfa se origina la sustancia P, en los terminales sinápticos queda almacenada uniéndose a la fostafidilserina en una unión sensible al pH existente en el medio, al llegar el estímulo nervioso y despolarizar la membrana axónica se libera para provocar estimulación de la membrana postsináptica; la liberación es calcio dependiente. Tanto las encefalinas cuanto el GABA ejercen control presináptico inhibidor sobre la liberación de sustancia "P" según se esquematiza en la figura. (57.7)



57.7 Posible acción moduladora de Gaba y encefalina sobre la liberación de sustancia P a nivel de la vía nigroestriada. (Modificado de Inversen, L. y Jessell, T.M., 1980).

Cada vez se acumula un mayor número de pruebas que implican a este polipéptido en la transmisión de las sensaciones dolorosas acarreadas por fibras amielínicas tipo C; parte del efecto analgésico de las encefalinas parece deberse a bloqueo de la liberación de sustancia P. La **capsaicina,** depleta sustancia P en los terminales de médula espinal y eleva el umbral nociceptivo, en cambio la morfina inhibe la liberación de sustancia P en la médula espinal cuando se estimulan eléctricamente los terminales nociceptivos.

Es posible que con otros neurotransmisores participe en la génesis de la migraña y en la inflamación neurogénica, mientras periféricamente participa en la vasodilatación antidrómica, extravasación proteica, modulación de la transmisión simpática ganglionar, y regulación del tono y peristalsis gastrointestinales, de bronquios y vejiga.

Si bien la sustancia P tiene rol importante en la conducción de los nervios sensitivos centrales, hasta hoy no se ha determinado su participación en mecanismos patofisiológicos y por tanto los conocimientos sobre su fisiología no se han traducido en aplicaciones terapéuticas.

Las taquiquininas actúan sobre tres receptores: NK_1 para sustancia P, NK_2 para neuroquinina A y NK_3 para neuroquinina B; son receptores acoplados a pG, que usan la vía de los fosfoinosítidos para su internalización. Los anestésicos locales ihiben la liberación de substancia P ligándose al receptor NK_1.

OTROS PÉPTIDOS

La colecistoquinina (CCK) es un polipéptido cuya forma activa tiene 8 aminoácidos y se encuentra como cotransmisor en distintos sitios del SNC, formando parte entre otros del sistema dopaminérgico, y periféricamente de las neuronas mientéricas; actúa sobre receptores CCKA distribuidos sobre todo en tubo digestivo y CCKB a nivel central, unos y otros formando parte de la gran familia de PGCR. Este neuropéptido participa en la génesis de ansiedad y pánico.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) como el anterior es parte y se descubrió en el tracto digestivo, centralmente se encuentra en corteza, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, vasos sanguíneos cerebrales y extracraneales. Activa receptores específicos ligados a pG la cual a través de adenililciclasa relaja los vasos sanguíneos. En las interneuronas actúa como cotransmisor.

El neuropéptido Y, (NPY) se ubica sobre todo en las neuronas noradrenérgicas en las que actúa como cotransmisor y participa en la vasocontracción cerebral, ocupa sus propios receptores pre y postsináp-

ticos $Y_{1,2,3,4,5,}$ en los presinápticos ejerce retrocontrol negativo para si mismo o para los neurotransmisores a los que se asocia.

OREXINAS

Existe un sistema neuronal que actúa como un enlace entre los centros de la alimentación en el hipotálamo y el centro de la vigilia localizado en el tronco cerebral, está formado por terminales orexinérgicos que conectan con los sistemas que regulan la emoción, homeostasis de energía, recompensa y despertamiento. Los neurotransmisores del sistema son las orexinas A y B que actúan sobre dos receptores: OXR_1 y OXR_2, son metabotrópicos unidos a pG, cuya señal intracelular es la fosfolipasa C que forma el mensajero IP_3. Están localizados esencialmente en el hipotálamo y parecen ser responsables de la narcolepsia y cataplexia; en efecto, la ausencia de orexinas dispara los dos trastornos, los agonistas restablecen la normalidad y el antagonista **almorexant** disminuye la latencia del sueño.

Vasopresina y oxitocina se sintetizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo para guardarse luego en la neurohipófisis, arrancan desde una preprohormona que por acción catalítica a lo largo del axon se exonera de aminoácidos y se traslada en gránulos desde los cuales se liberan a la circulación portal adenohipofisaria. Vasopresina actúa sobre receptores específicos llamados VI y V2, el primero tiene dos subtipos, Ay B, todos funcionan acoplados a pG y abundan periféricamente en las células blanco; a nivel central predominan los receptores VIA los cuales se cree participan en la liberación de ACTH y fenómenos de memoria y aprendizaje. Oxitocina actúa sobre receptores OT implicados en el control de la conducta sexual y de apego al cuidado de la prole en el puerperio.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Al hacer el seguimiento con delta-9-tetrahidrocannabinol marcado, se encontraron sitios específicos de ligadura que no correspondían a los receptores conocidos y se los definió como receptores específicos para esta sustancia. De inmediato, se pasó a buscar ligandos endógenos, encontrándose dos: **anandamida y 2-araquidonil glicerol** que fueron llamados endocannabinoides, mismos que actán como una señal retroinhibidora para evitar el exeso de actividad presináptica, especialmente en terminales gabaérgicas y glutamatérgicas.

Estas dos sustancias se sintetizan en terminales sinápticas: anandamida tiene un precursor lipídico: N-acetil-fosfotidil-etanolamina (NADE) sobre el cual actúa la enzima fosfolipasa D y forma el neurotransmisor. Para que se forme el segundo cannabinoide 2-araquidonil glicerol (2-AG) el precursor es glicerofosfolípido sobre el cual actúa la enzima diacilglicerol lipasa. La primera se degrada por una hidrolasa de ácidos grasos para formar etanolamina más ácido araquidónico (AA), en cambio 2-AG difunde al terminal presináptico y es desdoblado por la enzima monoacilglicerol lipasa en AA más glicerol (Fig.57.8A).

Dos tipos de receptores se han caracterizado y se han bautizado como cannabinoidérgicos: CB_1 y CB_2 que pertenecen a la clase GPCR. El CB_1 está ubicuamente disperso en el SNC, pero más concentrado en corteza e hipocampo (acción sobre

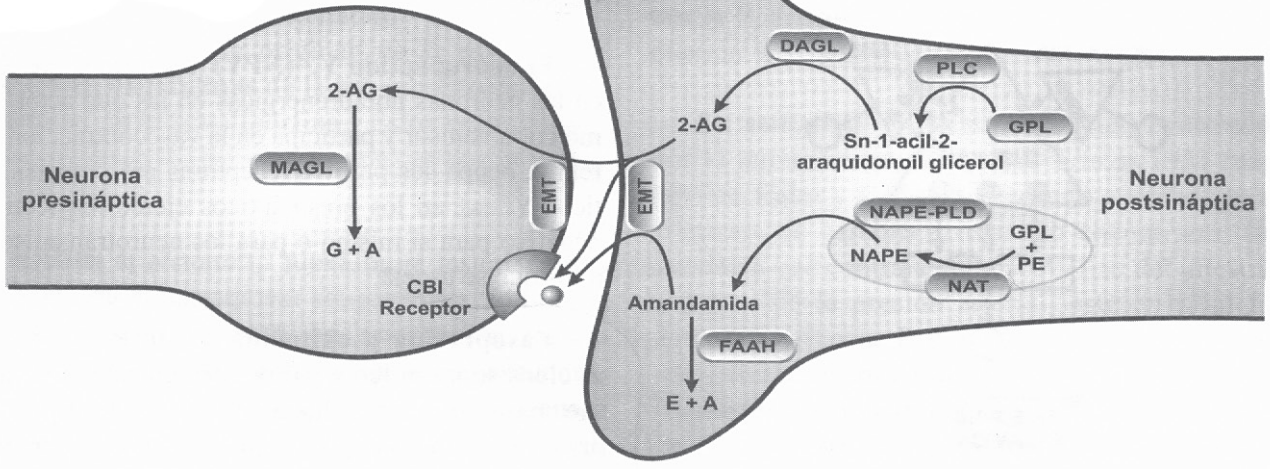


Fig 57.8A Biosíntesis e inactivación de endocannabinoides. 2AG= 2 araquidonil-glicerol; MAGL= monoacilglicerol-lipasa ; EMT= transportador membranario de endocannabinoideo (End); DAGL= diacilglicerol lipasa; PLC= fosfolipasa C; GPL= glicerofosfolipido. NAPE-PLD= enzima especifica de fosfolípidos; FAAN= amido hidrolasa de ácidos grasos.

memoria), cerebelo (coordinación), núcleos basales (actividad motora), estriado, hipotálamo (apetito), emociones (amígdala). Periféricamente se ubica en células endoteliales y adipocitos (acción lipogénica), hueso, testículo, útero, etc. Tienen como antagonista a **rimonabant** que produce pérdida de peso y promueve abstinencia del cigarrillo, funciona acoplado a pGi/o, provocando inhibición parcial de adenililciclasa, bloqueo de canales de calcio voltajedependientes y activación de canales de K. Parece actuar fundamentalmente como heterorreceptor, esto es, tiene localización presináptica y regula la liberación de otros neurotransmisores, inhibe: liberación de NA, GABA, acetilcolina, glu-tamato, facilita la liberación de NO en algunos tejidos.

El receptor CB_2 escasea en el sistema nervioso central y se encuentra restringido al sistema inmune, en el tejido linfoide (bazo, amígdalas, timo, linfocitos) no afectan a los canales de Ca operados por voltaje, tienen influencia sobre la expresión génica y están presentes en las lesiones arterioescleróticas de modo que los agonistas CB2 tienen acción ateroesclerótica.

La activación de los receptores CB está implicada en un fenómeno conocido como: **supresión de la inhibición inducida por despolarización** que se observa en las células piramidales del hipocampo. (Fig. 57.8B). Cuando estas células son desporalizadas por un impulso excitatorio liberan el mediador connabinoideo que sale a la brecha sináptica, se dirige al terminal presináptico, inter-actúa con el receptor CB y suprime la inhibición mediada por neurotransmisores como el GABA. Esto es, anandamida y 2-AG trabajan como **"mensajeros inversos".**

Neurotransmisión por nucléotidos. La participación de adenosina y ATP en la transmisión central favorece procesos como meuromodulación sináptica, diferenciación, crecimiento de neuritas, supervivencia y muerte celular. Los dos nucléotidos sobre todo intervienen en el sector presináptico regulando la liberación de varios neurotransmisores: acetilcolina, glicina, glutamato; y su disfunción participa en afecciones como: trauma cerebral, enfermedades neurodegenerativas, depresión, esquizofrenia.

Existen dos receptores purinérgicos: **P2X** que es un canal ionotrópico para el traslado de Na+, K+ y Ca constituido por 379-595 amino ácidos que se distribuyen en dos subunidades: Mi y M2 con los extremos amino y carboxi terminales a nivel intracelular; el asa que las liga es extracelular y en ella reside el sitio activo para los ligandos. La principal señal intracelular de este receptor es el incremento de calcio citosólico, se desensibiliza en apenas 1-2 segundos de exposición al agonista y se recupera en forma lenta. El principal agonista es el ATP y la **suramina** actúa como antagonista. Este receptor tiene amplia distribución en el sistema nervioso: hipotálamo, hipocampo, amígdala, locus ceruleus, médula espinal, médula oblonga.

P2Y es el otro receptor que también tiene una amplia distribución en el cerebro pero se concentra en: corteza, cerebelo, hipocampo, ganglios básales, núcleo caudado, putamen. Es un receptor metabotrópico que funciona ligado a la proteína G constituido por 7 hélices transmembranarias, con el extremo cefálico amino extracelular y la porción caudal carboxilo citoplasmática, se internaliza usando la vía catabólica de la fosfolipasa C que lleva al mensajero intracelular IP3 y a través de la adenilato ciclasa al cAMP. Son agonistas ATP, UDP, ADP y antagonista el **cangrelor**. Parece que intervienen en la etiopatogenia del Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

ESQUEMATIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL S.N.C.

Proponemos una clasificación pragmática que posibilitaría al principiante comprender mejor el intrincado panorama de los fármacos que actúan en el sistema nervioso.

1. Estimulantes generales
   - Sicosensoriales
   - Respiratorios
   - Medulares

2. Depresores generales
   - Anestésicos
   - Hipnóticos
   - Relajantes musculares y antiespásticos
   - Anticonvulsionantes

3. Sico-activos
   - Sicotógenos
   - Antisicóticos
   - Ansiolíticos
   - Antidepresivos.

4. Moduladores de funciones selectivas
   - Analgésicos
   - Cerebroactivos

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

AKIL, H et al.: Endogenous opioids; overview and ocurrent issues. Drug Alcohol Depend.51:127, 1998.

ARNERIC, S.P., SULLIVAN, J.P. and WILLIAMS, M. Neuronal Acetylcholine receptors: novel targets for central nervous system therapeutics. In. Psychopharmacology: Raven Press, New York, pp 95,1994.

ASTON-JONES G., SIGGINS, G.R. Electrophysiology. In. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York pp. 41, 1994.

DAVIS, KL., CHARNEY, D., COYLE, JT., and NEMEROFF, C: eds. Neuropsychopharmacology. Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, 2002.

Di MARZO V, Bifulco M, DePetrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic explotion. Nat Rev Dryg Discov 3: 77', 2004.

FOWLER C. Anandamide uptake explained TIPS 33(4): 181, 2012.

GUZMAN, M., GALVE-ROPERH, J., and SÁNCHEZ C: Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. TIPS, 22(1): 19, 2001.

HEADLEY, P.M., and CRILLNER, S.: Excitatory aminoacids and synaptic transmission; the evidence for a physiological function. Trends Pharmacol. Sci. 11:205, 1990.

HOWLETT AC, Breivogel CS et al. Cannabinoid physicology and pharmacology. Neuropharmacology (supp) 47:3445, 2004.

JAVIT, D.C. Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia. Biol. Psychiatry. 63: 6, 2008

KEVIN K.O and STEPHEN F.T. New advances in NMDA receptor pharmacology, TiPS 32(12): 726, 2011.

JAVITT DC. Glutamate as a therapeutic target in psyquiatric disorders. Mol Psyquiatry 9:984, 2004.

JOHN, R. and Sudhof, T.C. Synaptic vesicles and exocytosis. Annu. Rev. Neurosci., 17: 219,1994.

JONES, EG.: Cortical and subcortical contributions to activity dependent plasticity in primate somatosensory cortex. Ann. Rev Neurosci. 23:1, 2000.

MARTIN, G.R. and Humphrey, P.P.A. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. Neuropharmacology, 33:261, 1994.

MELDRUM, B., and GATCHWAITE, J.: Exitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. Trends Pharmacol. Sci. 11:379, 1990.

MODY I, Pearce RA. Diversity of inhibitory transmission through GABAA receptors Trends Neurosci 27:569, 2004.

VAN DER WERF, F., and TIMMERMAN, H.: The histamine H3 receptor: a general presynaptic histaminergic regulatory system 2. Trends Pharmacol Sci. 10:159, 1991.

ZHANG, D., et al.; Structure and function of GABAc receptors a comparison for native versus recombinant receptors. TIPS 22(3): 121, 2001.

ZHUO,M.: Glutamate receptors and persistent pain: targeting forebrain NR2B subunits. TIPS 22(3): 136, 2001.

TANABE, M et al. Glycine Transporter inhibitors as a potential therapeutic strategy for chronic pain with memory impairment. Anesthesiology 108: 929, 2008.

CAPÍTULO 58

ESTIMULANTES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Edgar Samaniego

Se trata de sustancias que facilitan la transmisión sinóptica en determinados niveles o aumentan la actividad neuronal, permitiendo la realización inmediata o más intensa de funciones nerviosas o procesos psíquicos que el individuo es capaz de producir dentro del nivel intelectual normal, conforme el nivel de conocimiento y preparación previa que tiene.

Estas drogas se clasifican en tres grupos:

A. Drogas que estimulan las áreas psicosensoriales.

B. Drogas que estimulan la respiración.

C. Drogas para estimulación medular. En este grupo está la estricnina que al momento sólo tiene interés toxicológico.

A. DROGAS QUE ESTIMULAN LAS ÁREAS PSICOSENSORIALES

Las sustancias psicoestimulantes permiten al sujeto responder con rapidez y facilidad a los estímulos endógenos o externos gracias a la adaptación plástica que inducen en determinadas sinapsis del SNC. Se consideran tres grupos:

1. Anfetamínicos
2. No anfetamínicos: cocaína, pemolina.
3. Metilxantinas.

ANFETAMINAS

La anfetamina es una amina con poderosa acción estimulante sobre el SNC, periféricamente funciona como sustancia simpaticomimética con actividades alfa y beta adrenérgicas no muy marcadas. Ella y otras sustancias de este tipo producen centralmente estas acciones:

- Estimulación sicomotora.
- Euforia y excitación.
- Conducta estereotipada.
- Anorexia.

De los derivados de anfetamina que actualmente se usan como estimulantes hay tres:

Éxtasis que corresponde a la metilenodioximetanfetamina (MDMA)
Pildora del amor, es la metilenodioxianfetamina.(MDA)
Eva, es la metilenodioxietilanfetamina (MDEA)

La acción estimulante central parece ejercitarse a nivel del sistema reticular activante, varía con la dosis, el estado emotivo previo y la personalidad del paciente. A dosis bajas se traduce por vivacidad mental, estado de alerta, abolición de la fatiga sea síquica o física, mejoran los procesos mentales, la capacidad de concentración, puede presentarse euforia. Los tres derivados antes citados alteran la percepción del tiempo, aumentan el apetito sexual y facilitan la comunicación social, sin embargo, cuando se usan crónicamente producen degeneración de neuronas serotonérgicas. sin embargo, estas acciones se mantienen en tanto hay concentraciones adecuadas de la droga en el plasma, más tarde, no sólo que el grado de fatiga mental puede ser más grande, sino que a veces sobreviene un estado de angustia, dolor mandibular, cefalea, pérdida del equilibrio. Con dosis superiores a 30 mg., el sujeto se presenta eufórico, hay incremento de la actividad física, ideación locuacidad, el rendimiento en los atletas mejora y por ello puede utilizarse con este propósito. Administrada en la noche produce insomnio. Con dosis más altas se producen cuadros alucinatorios y delirantes, estados de pánico y episodios de verdadera psicosis tóxica, la muerte sobreviene precedida de hiperpirexia, convulsiones, shock y colapso cardiocirculatorio debido a hipersestimulación simpática. El tratamiento sintomático de la intoxicación por anfetaminas se hace con cloropromazina y diazepam.

Actuando directamente sobre el centro respiratorio bulbar ejerce acción analéptica, más notoria cuando dicho centro está deprimido. Muestra una ligera acción analgésica elevando el umbral del dolor.

El mecanismo de las acciones centrales de la anfetamina consiste en desplazar catecolaminas desde las vesículas presinápticas de almacenamiento, bloquea en forma efectiva la recaptación de estos neurotransmisores específicamente NA, dopamina y serotonina, inhibe la MAO y estimula directamente los adrenoceptores centrales, en forma que se aprecia supersensibilidad de receptores D2 en zonas límbica y olfatoria. Por lo menos ciertos efectos como la locuacidad, elevación del estado de ánimo, vivacidad mental están directamente relacionados con el incremento de NA, dopamina y serotonina en el espacio sináptico de áreas específicas del encéfalo; es más, algunos efectos relacionados con actitudes estereotipadas se producen por liberación de serotonina y dopamina en hipocampo y sistema reticular activante.

El uso prolongado de dosis altas lleva a un estado de depresión mental y en casos severos a sicosis tóxica muy similar a la esquizofrenia para-noide con notable agresividad. Las anfetaminas producen dependencia sicológica, pero no llevan a dependencia física, a pesar de que la suspensión brusca da síntomas cercanos a un síndrome de retirada, pueden crear tolerancia que es rápida para los efectos simpáticos periféricos y la anorexia, más lenta para la estimulación motora y conducta estereotipada, esto lleva a exigir ingestas superiores a 1.5 gramos.

Anfetamina y congéneres **(metanfetamina, fenmetrazina, metilfenidato),** tienen buena absorción oral y de acción prolongada puesto que no son afectados por MAO o COMT, además pueden aplicarse en mucosa nasal por su buena difusión a ese nivel.

Las anfetaminas tienen hoy escasas aplicaciones terapéuticas, es así que, bajo estricta vigilancia médica pueden usarse en narcolepsia y en el síndrome de déficit de atención infantil, en el cual metilfenidato es el de mayor uso y su efecto ha sido probado. En pacientes deprimidos, eventual-mente pueden usarse en la **"Prueba de las anfetaminas":** si reaccionan favorablemente tras una dosis única, significa que darán respuesta favorable al tratamiento medicamentoso.

Por manera que el interés de las anfetaminas no radica en sus aplicaciones terapéuticas, más bien, en las complicaciones toxicológicas que el uso epidémico y clandestino como sicoestimulan-tes ha desencadenado en los últimos años, de modo preferente a nivel de los países industrializados; pero en todos los paises integran la lista de sustancias bajo control.

COCAÍNA

Se obtiene esta sustancia de las hojas de una planta que crece en el altiplano de sudamérica: la coca o Erytroxylon coca; su empleo viene desde siglos pasados entre los indios del alto Perú y Bo-livia, poco en Ecuador, quienes masticaron durante sus largas caminatas las hojas de su planta vernacular, porque les permitía disminuir el hambre y rendir más. Hoy sin embargo, la cocaína está sujeta a control y fiscalización en la mayor parte de países, su traslado ilícito gana cada vez más adeptos, las enormes restricciones han despertado un mercado floreciente y hasta se podría afirmar que estimula el consumo entre la población joven. (Fig. 58.1). Solamente en USA se registran 35 millones de usuarios en el año 2006.

La cocaína funciona como sicoestimulante general que suele administrarse por inhalación (crack), aplicación intranasal o inyección endovenosa; inmediatamente después de la inhalación o inyección in-

travenosa, el sujeto experimenta una sensación interna de bienestar referida como "flush" que dura unos pocos minutos, hay euforia y suele describirse como sensación inmensamente placentera; sin embargo, la aplicación intranasal produce gran euforia pero no se acompaña de "flush", ello lo saben los cocainómanos. Minutos más tarde pueden presentarse irritables, locuaces, ansiosos, está bloqueado el reflejo del hambre, disminuye la fatiga, mejora el rendimiento, el orgasmo demora en producirse permitiendo períodos prolongados de actividad sexual que suelen describirse como superlativamente agradables, empujando a prácticas promiscuas y compulsivas. El adicto se muestra apasionado en sus propias concepciones mentales, irreales las más, quiméricas casi todas, filosofa sobre el contenido de sus "esencias" y "profundas verdades", se aisla, adopta una conducta estereotipada, tiene compulsión por desarmar objetos mecánicos; este estado puede progresar rápidamente a agitación sicomotora, severa paranoia y sicosis aguda por aumentada transmisión dopaminérgica. La cronicidad y el abuso generan sicosis tóxica que suele desaparecer en el curso de 1 a 2 semanas, siendo las alucinaciones los primeros síntomas en ceder.

Las pequeñas dosis de cocaína no alteran la coordinación motora, pero conforme estas aumentan, aparecen temblores y luego convulsiones tónico-clónicas, los centros vasomotor y del vómito se estimulan, pero al concluir la presencia efectiva de droga en el plasma, aparece depresión, al parecer uno de los estímulos que empuja una nueva administración.A nivel experimental cocaína se muestra como un poderoso estimulante de la conducta de autoestimulación y autoadministración.

El mecanismo fundamental de la acción de cocaína consiste en bloquear la recaptación de mo-noaminas: noradrenalina, serotonina y dopamina, facilitando su mejor disposición sináptica. Hace un par de años se ha descubierto que esta droga favorece el ingreso de calcio activando el receptor DI y también el receptor sigma ubicado en el retículo en-doplásmico, el ion altera el funcionamiento de un grupo de proteínas llamadas ankirinas encargadas de mantener el citoesqueleto membranario; de modo que a largo plazo cocaína afectará el desarrollo y arquitectura de la neurona.

La cocaína produce tolerancia para algunos efectos centrales como el **"flush"** mientras hay sensibilización para otros y es precisamente esta hipersensibilidad la que lleva a toxicidad crónica, lo mismo que anfetamina produce dependencia sicológica; en monos, cuando se les ofrece comida y coca a la vez, escogen la segunda. En la intoxicación aguda por cocaína, la característica es la presencia de convulsiones y arritmias cardíacas, el tratamiento se hace a base de labetalol, cloropromazina, calcioantagonistas o antagonistas de dopamina. Si tras el uso crónico el paciente interrumpe bruscamente la cocaína, el sujeto muestra ansia vehemente por conseguir la sustancia, sueño prolongado, hiperfagia, fatiga general, laxitud disforia y síndrome depresivo. Otras manifestaciones de la intoxicación por cocaína son: infarto de miocardio cardiomiopatía, hemorragia intracerebral, coagulación intravascular diseminada, depresión respiratoria, esta última suele ser la causa más frecuente de muerte. Ninguna droga ha mostrado hasta hoy ser útil en el tratamiento de adictos a cocaína.

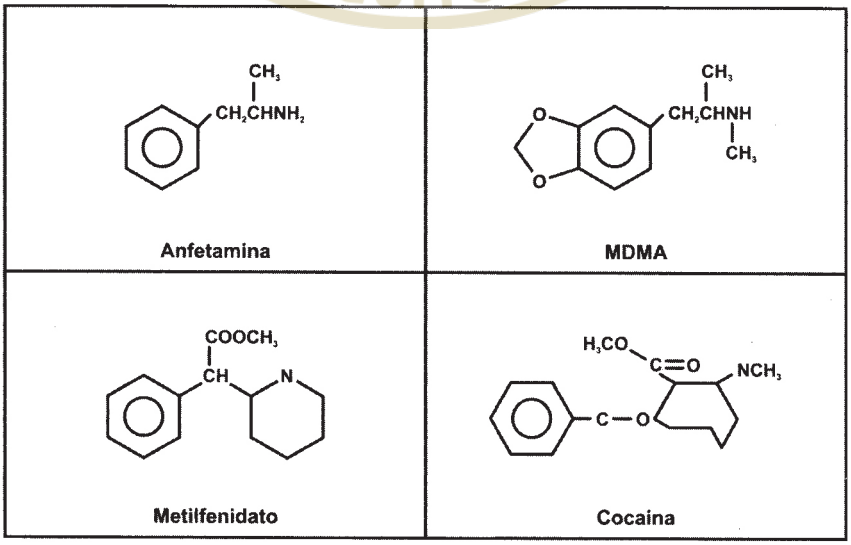


Fig 58.1 Estructura de drogas sicoestimulantes

Varios de sus metabolitos se depositan en el pelo, de modo que su análisis favorece la identificación de cocainómanos.

En mujeres embarazadas el uso de cocaína produce mayor incidencia de abortos, desprendimiento prematuro de placenta, comienzo prematuro de las contracciones, déficit del desarrollo cerebral, frecuencia aumentada de muerte intraútero.

El sindrome de retirada puede ocurrir tras la suspensión en sujetos luego de uso prolongado de cocaina, como síntomas iniciales asoman: Hipersomnolencia, fatiga, ansiedad y bradicardia, luego hiperfagia, disforia y anhedonia que persisten por varias semanas.

PEMOLINA

Se trata de una sustancia estimulante de las áreas sicosensoriales que pertenece al grupo de las oxazolidinas, intermedia entre cafeína y anfetami-na; se presenta como un polvo blanco insoluble en agua y solventes orgánicos, soluble en propilengli-col. Inicialmente se la utilizó en el tratamiento de la senilidad, angustia y depresión, aun en la esquizofrenia, sin resultados manifiestos. Ha sido aprobada para tratar la "disfunción cerebral mínima" en niños mayores de 6 años, presta valiosa ayuda en niños hipercinéticos, distraídos, nerviosos, con dificultad para aprender en la escuela, denominado clinicamente sindrome ADHD o desorden hiperactivo con déficit de atención. Ademas se usa para contrarrestar la fatiga mental y por su acción despertante en pacientes anestesiados. Se absorbe bastante bien por vía oral y la absorción se incrementa cuando se utilizan sales de magnesio. Su vida media es de 12 h aunque el estado estable se alcanza en 3 días.

Como efectos colaterales puede producir: insomnio, cefaleas, náuseas, disfunción hepática, anorexia y en dosis altas, alucinaciones. La posibilidad de dependencia es muy baja. La administración a largo plazo puede afectar la estatura y peso de los niños. Se vende con el nombre de Cylert en tabletas de 37.5 y 75 mg.

METILXANTINAS

A este grupo pertenecen sustancias como la cafeína, teofilina y teobromina que han sido utilizadas por el hombre desde mucho tiempo atrás. La palabra xántico viene del griego "Xanthos" que significa amarillo en razón del residuo amarillo que estos compuestos dejan cuando se los calienta. En la antigüedad alcanzaron alguna notoriedad terapéutica y sus nombres así lo explican: teobromina: quiere decir "comida divina", teofilina significa "hoja divina".

La amplia popularidad de las bebidas que contienen cafeína (té, café, cocoa) asienta en la inveterada creencia de que ellas mejoran el rendimiento, disminuyen la fatiga y estimulan el ánimo. La leyenda relata que los pastores árabes observaron a las cabras que habían comido el fruto de las plantas de café saltar y no dormir durante la noche; en conocimiento de este hecho el superior de un monasterio preparó una bebida que le produjo insomnio.

Las plantas que contienen xantinas están ampliamente distribuidas en todo el globo y su contenido en sustancia activa varía según la tabla 58.1.

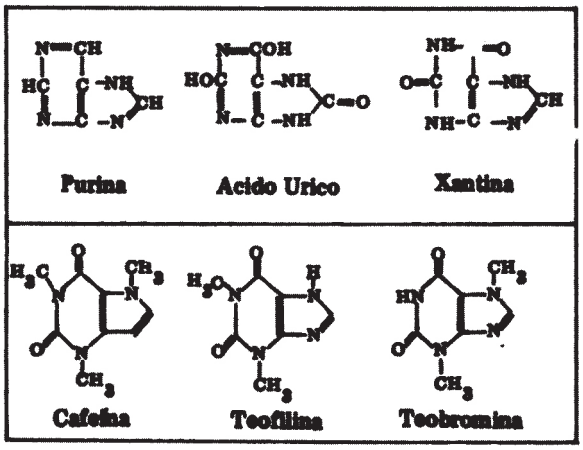
Química: Estas sustancias derivan de la puri-na, núcleo químico muy importante, pues de él se forman sustancias como la guanina, ácido úrico, adenina, hipoxantina y los ácidos nucleicos. La xantina sólo difiere de la purina por la presencia de oxígeno en los carbones 2 y 6, a partir de ella se forman los tres derivados metilados más importantes que son la cafeína ó 3.7 trimetilxantina la teobromina ó 3.7 dimetilxantina y la teofilina ó 1.3 dimetilxantina; esta última añadida de la sustancia llamada etilendiamina se expende en el comercio con el nombre de aminofilina. Las fórmulas constan en la fig. 58.2.

Efectos farmacológicos

Los tres principales derivados xánticos, esto es: cafeína, teofilina y teobromina, igual que el compuesto sintético aminofilina, tienen los mismos efectos

TABLA 58-I
Contenido de cafeína en diversas plantas

NOMBRE GENERICO	NOMBRE VULGAR	% DE CAFEINA
Paulina sorbilis	guaraná	4
Thea sinensis	té, chá	2 a 3.5
Ilex paraguayensis	mate	1.5 a 2.0
Coffea arabiga	café	1 a 1.5
Cola acuminata	cola, nueces	1.2
Theobroma cacao	chocolate	menos de 0.2



58.2 Estructura química de sicoestimulantes derivados de la xantina

sobre los distintos órganos, las diferencias son exclusivamente cuantitativas y las señalaremos oportunamente.

a) Sistema nervioso central.- Las xantinas son estimulantes medianos de este sistema, siendo la cafeína la más importante, la teofilina menos y la teobromina prácticamente inactiva. La cafeína, actuando sobre la corteza cerebral que es la porción del sistema nervioso más sensible a la acción de la droga, produce un mayor flujo de pensamientos, mejor coordinación de las ideas, mayor rendimiento intelectual con disminución de la fatiga mental, mejora el aprendizaje, disminuye el tiempo de reacción a los estímulos luminosos, sonoros, mecánicos, prolonga el tiempo de inducción del sueño y lo perturba. En los animales mejoran los reflejos condicionados; en un trabajo realizado hace varios años demostramos que en los ratones disminuía el tiempo que estos empleaban para llegar en un laberinto al sitio en el cual se les depositaba la comida, incurriendo en el menor número de errores.

Actuando sobre el bulbo raquídeo estimula los centros respiratorio, vaso-motor y va-gal, igual ocurre con la teofilina administrada por vía parenteral; ésta y la cafeína en dosis altas estimulan también la médula espinal de modo que en animales de experimentación es posible observar convulsiones clónicas y muerte.

b) Aparato cardiovascular.- A este nivel la teofilina es la más activa y la teobromina la de menor importancia, la cafeína solo cuando se administra en dosis altas produce efectos clínicos visibles actuando directamente en el corazón, caso contrario sus efectos quedan enmascarados por el estímulo del centro vagal bulbar. Las xantinas actuando directamente en el corazón producen aumento de la fuerza de contracción, del gasto y de la frecuencia, a tal punto que en los sujetos que consumen exceso de café se presentan arritmias de grado variable.

Sobre los vasos periféricos, las xantinas siendo relajantes del músculo liso producen vasolidatación, por lo mismo deben bajar la presión arterial; más, la estimulación central (bulbo) y periférica (miocardio) impiden la caída, por esto no debe sorprender que al administrar estos fármacos la presión se mantenga inalterada, o bien disminuya o aumente según cual efecto predomine: el central o el periférico.

En los vasos coronarios producen aumento del calibre y de la perfusión sanguínea a ese nivel, por esta razón se han usado extensamente en los problemas de insuficiencia coronaria, especialmente la teofilina y la aminofilina; sin embargo, mientras algunos autores aseguran resultados clínicos beneficiosos, otros niegan eficacia para la prevención de los trastornos anginosos, la controversia es permanente y la verdadera utilidad clínica está en duda.

Con la aparición en las revistas médicas de un producto que contiene café libre de cafeína en el 97%, se renovó el interés por estudiar el café como un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. Los estudios tanto retro como prospectivos realizados hasta la fecha no han determinado si tomar café aumenta el riesgo de la enfermedad cardiovascular; además, no hay prueba de que el café descafeinado (2-4 mg de cafeína) sea inocuo.

Sobre los vasos cerebrales, estas sustancias especialmente la cafeína, producen vasocontracción, mecanismo por el cual se produce alivio en las cefaleas de tipo vascular.

c) Músculo liso.- Son relajantes de este músculo, pero solo a nivel de bronquios su acción tiene importancia clínica, esta relajación es aún más manifiesta cuando la musculatura bronquial se halla contraída, sea por la hista-mina o patológicamente como en el asma. Destacan por esta acción la teofilina y la ami-nofilina. (Ver capítulo 32).

c) **Musculatura voluntaria.-** Principalmente la cafeína produce aumento del rendimiento muscular y mayor resistencia a la fatiga, aun cuando el

cansancio es grande apenas la droga se ha metabolizado. Mejoran la contracción y corrigen la fatiga diafragmática, efecto útil especialmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

d) **Riñón.-** Aumenta la producción de orina bloqueando la absorción del sodio por los túbu-los renales, pero este efecto solo tiene utilidad clínica cuando se asocian las xantinas a otros diuréticos. El orden de potencia es éste: aminofilina, teofilina, teobromina, cafeína. (Tabla 58-11).

e) **Secreción gástrica.-** Estas substancias aumentan la producción de jugo gástrico y enzimas del estómago, efecto que se ha de tomar en cuenta para tratar la úlcera péptica a fin de evitar el consumo de bebidas que contengan xantinas.

Al parecer, la acción del café a este nivel no es enteramente producida por la cafeína; en efecto, tanto el café común como el descafeinado estimulan la secreción gástrica y aumentan la presión en el cardias. Cimetidina y otros antagonistas H_2 bloquean la acción gástrica de cafeína, la atropina también lo hace, pero es menos potente.

Mecanismo de acción

Las concentraciones intracelulares de los nucléotidos cAMP y cGMP están controladas por la enzima fosfodiesterasa, las xantinas inhiben esta enzima y por esta vía aumentan las concentraciones de AMPc; sin embargo, para que este fenómeno se produzca se requieren altas concentraciones de xantinas, que no se alcanzan a dosis terapéuticas, de modo que es poco probable que ellas ejerciten tanto las acciones centrales como periféricas incrementando los niveles intracelulares de los nucléotidos cíclicos.

Una vía más convincente a la acción de las xantinas en el SNC es el bloqueo que ejercen sobre los receptores A_1 y A_2 de adenosina, sustancia que funciona como autacoide, efecto que se alcanza con 3 tazas de café. Especialmente a nivel de musculatura voluntaria, aminofilina redistribuye el calcio intracelular, impidiendo que sea captado por el retículo endoplásmico y aumentando la concentración de calcio intracelular libre para ofrecerlo a las proteínas contráctiles del músculo. El efecto diurético obedece a vasodilatación de arteriolas aferentes del glomérulo.

Farmacocinesis

Las xantinas se absorben rápidamente por vía bucal, rectal o parenteral, aunque la absorción por vía bucal es más lenta e incompleta. En el hígado son desmetiladas y oxidadas cerca del 90% eliminándose como ácidos metilúricos o metilxantinas por la orina, como productos activos la eliminación es mínima. La distribución corporal es amplia, y pasa a la placenta y a la leche materna, pudiendo acumularse en prematuros en quienes la cafeína que normalmente tiene una $t_{1/2}$ de 6 h aumenta a 50 h. o más. En el compuesto aminofilina, la etilendiamina favorece la absorción de teofilina.

Farmacopatología

Son escasas las reacciones indeseables que producen estas sustancias: náuseas, vómitos, ardor epigástrico, úlcera gástrica, cefalea, nerviosidad. Más raramente producen arritmias cardíacas y convulsiones. En niños pueden provocar hematemesis, estimulación central, fiebre y diuresis.

TABLA 58 - II
Comparación de efectos farmacodinámicos entre cafeína y aminofilina

FUNCION MODIFICADA	CAFEINA 0.5 g. - I.M.		AMINOFILINA 0.5 g. - I.M.	
	% Disminución	% Aumento	% Disminución	% Aumento
Frecuencia pulso		24	1.7	
Gasto cardíaco		14.8		25.8
Trab. ventr. izq. sitólico		13.8		38.0
Dif. arteriovenosa de O_2	6.11		12.4	
Frec. respiratoria	4.1			2.7
Volumen minuto		12.6		23.0
Resist. periférica	14.3		18.9	

Es raro que en el hombre ocurran accidentes letales a consecuencia de sobredosificación de xantinas, teniendo en cuenta que en una tasa de café la cantidad de cafeína aproximadamente es de 100 a 200 mg y que la dosis parenteral letal para el hombre está alrededor de 10 gramos. Si la ingestión de cafeína es de 1 gramo o más se observan insomnio, inquietud, zumbidos de oídos, delirio, taquicardia, taquipnea. La teofilina y la aminofilina administradas por vía endovenosa en forma rápida producen cefaleas, mareos, náusea o hipotensión y debe tenerse mucho cuidado de utilizar esta vía en pacientes cardíacos.

Estas sustancias desarrollan tolerancia en el organismo, menor a la observada con anfetaminas y no se consideran como drogas que producen dependencia.

Usos clínicos

1. **Asma.-** Tanto para prevenir el acceso asmático como para contrarrestarlo se utiliza teofilina o cualquiera de sus sales como aminofilina que actúa como excelente broncodilatador, por ello que estas sustancias están formando parte de las mezclas medicamentosas que se venden en el mercado con este propósito. Un ataque asmático puede ser corregido administrando 0.5 g de aminofilina IV, que da protección durante algún tiempo y debe reforzarse la acción utilizando supositorios de 0.5 g uno en la mañana y otro en la noche. (Ver capítulo 32).

2. **Analéptico respiratorio.-** Especialmente la cafeína por su mayor acción estimulante del centro respiratorio puede administrarse a razón de 0.5 g IV, sobre todo si el centro respiratorio está deprimido por barbitúricos.

   La cafeína es la sustancia de elección en el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros o pretérmino .

3. **Otros usos.-** Conjuntamente con la ergotamina, la cafeína (Cafergot) se utiliza en el tratamiento de la jaqueca y se la asocia también a sustancias analgésicas, aunque no existe razón científica clara sobre esta asociación.

DROGAS QUE ESTIMULAN LA RESPIRACIÓN

En todos los casos de hipoventilación con o sin riesgo de parálisis, la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial se encuentra comprometida, ya por presencia de tóxicos o ya por fármacos que lo deprimen; si se ha dado o no la emergencia para el tratamiento, la terapia actual apunta a la aplicación racional de técnicas de respiración asistida y la eliminación del fármaco por hemodiá-lisis; la asistencia farmacológica es solo complementaria y bien puede no aplicarse, por esto las sustancias llamadas analépticas (acción despertan-te) hoy tienen importancia histórica más que clini-cofarmacológica.

Dos de estas sustancias sobreviven: **Almitrina** (Sovarel) que se usa en Europa y **doxapram** (Dopram) que se usa en Norteamérica. Ellas mejoran la función respiratoria estimulando los quimiorreceptores carotídeos y aórticos , cuyas vías aferentes activan las neuronas del centro bulbar; sin embargo, el efecto estimulante puede extenderse a otras regiones del SNC siendo la sacudida muscular y la convulsión sus mejores expresiones. En postanestesia, en la enfermedad obstructiva pulmonar crónica, en la intoxicación aguda por barbitúricos puede administrarse doxapram a razón de 0.5-1 mg/kg vía endovenosa y repetir de ser necesario en 5-10 minutos. No debe usarse esta sustancia en pacientes con antecedentes de desórdenes convulsivos, hipertensos, con edema cerebral, hipertiroideos.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

AITKEN, M.L. and Martin, E.R. Life threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. Chest. 91: 10, 1994.

BALDWIN, H.A., and FILE S.E.: Caffeine interactions with múltiple neurotransmitter systems .Trends Pharmacol Sci. 9: 280, 1988.

GREEN, AR et al. The pharmacology and clinical pharmacology of MDMA Pharm Rev 55:463, 2003,

IVERSEN LL. Speed, Ecstasy, ritalin. The science of amphetamines. Oxford University Press, 2006.

LAKOSKI, J., and CUNNINGHAM, K.: Cocaine interaction with central monoaminergic systems: electrophysiological approaches. Trends Pharmacol Sci. 9:177, 1988.

LIMA,MS., SOAREZ , BG., REISSER, AA., and FARRELL, M.:Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. Addiction 97:931,2002.

MENDELSON, JH., and MELLO, NK.: Management of cocained abuse and dependence. N. Engl. J. Med. 334: 965, 1996.

MORTON J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. Curr Opin Pharmacol 5:79, 2005.

RIDLEY, R.M.: Psychostimulants. En: "Preclinical Psychopharmacology", edit. por D.G. Grahame Smith y P.J. Cowan. Elsevier, Amsterdan, 1985.

SYMPOSIUM (Varios autores). Progress in understanding the relationship between the adenosine receptors system and action of methylxantines. (Carney, J.M., eds). Pharmacol Biochem. Behav. 29:407, 1987.

STITZER, ML., and WASH, SL.:Psycoestimulant abuse: the case for combined behavioral and pharmacological treatments. Pharmacol. Biochem Behav. 57: 457, 1997.

SAJJAD, T. Comparison of the effects of doxapram or carbón dioxide on ventilatory frecuency and tidal volume during induction of anaesthesia with propofol. Br. J. Anaesth. 73: 266, 1994.

TSUNG-PING, SU., and TERUO, H.: cocaine affects the dynamics of cytoskeletal proteins via sigma-1 receptors. TIPS, 22(9): 457,1 2001.

WEINGARTNER, H., and Strupp, B.J.: Congnitive analysis of neuropharmacologycal treatments. Drug Develop. Res. 4:577, 1984

CAPÍTULO 59

ANESTÉSICOS GENERALES

Carmita Villa
Federico Santos (+)

INTRODUCCIÓN

La anestesia general consiste en obtener, mediante el uso de medicamentos: pérdida de la conciencia asociada con amnesia anterógrada, analgesia y ausencia de actividad motora y autonómica, en forma reversible.

Dos odontólogos fueron los pioneros de la anestesia general inhalatoria:

Wells, en 1845 utilizó el oxido nitroso por primera vez, sin embargo un aparente fracaso provocó su posterior descrédito y, luego de 18 años se lo volvió a utilizar en anestesia con seres humanos.

Morton, en 1846, realizó una demostración pública exitosa con éter. Su uso se popularizó durante más de tres décadas. Solo un año mas tarde Simpson introdujo el cloroformo e impulsó su aplicación.

ESTADIOS DE LA ANESTESIA

Con el fin de monitorizar la profundidad anestésica, Guedel desarrolló y propuso una escala que se volvió tradicional en los anestesiólogos, ésta consiste en la observación de signos predecibles de profundidad de la anestesia, para lo cual la dividió en cuatro estadios incrementables:

1. **Estadio de analgesia:** el paciente experimenta inicialmente analgesia pero sin amnesia, al concluir se consiguen tanto analgesia como amnesia.

2. **Estadio de excitación:** paciente delirante y excitado, con pupilas midriáticas y divergentes, pero en amnesia. La respiración suele ser irregular tanto en volumen como en frecuencia, se pueden asociar: arcada, vómito, incontinencia de esfínteres y forcejeo. Llega a su fin con la regu-larización de la respiración.

3. **Estadio de anestesia quirúrgica:** se inicia con la regularización respiratoria y hasta el cese de la misma. Cuatro planos han sido descritos en términos de cambios del movimiento (convergencia y divergencia), reflejos oculares y tamaño pupilar.

4. **Estadio de depresión medular:** cuando cesa la respiración espontánea. Hay severa depresión vasomotora así como del centro respiratorio. Sin el debido soporte circulatorio y ventilatorio la muerte suele ocurrir. Existen

métodos como el Bis (indice biespectral) que permiten medir la profundidad de la anestesia.

Con la nueva generación de anestésicos inhalatorios caracterizados por su acción y recuperación rápidas, estos estadios anestésicos suelen estar sobrepuestos.

La anestesia general inhalatoria predominó durante aproximadamente un siglo, pero por su lenta, tormentosa y desagradable inducción asociada a una elevada toxicidad de los primeros agentes se optó por redefinir los objetivos de la anestesia y a partir de esto, se decidió por la combinación de diferente agentes y variadas vías de administración, teniendo como consecuencia una menor toxicidad con mayor predicción de niveles anestésicos, ventajas que se alcanzaron con el barbitúrico tiopental en 1935 para su administración intravenosa. En 1956, se introdujo para uso clínico un hidrocarburo halogenado, el halotano, iniciándose una nueva generación de agentes anestésicos inhalatorios. Propofol aparece en 1977, sevofluorano en 1990 y desfluorano en 1992.

OBJETIVOS DE LA ANESTESIA GENERAL

Están dirigidos a obtener:

1. **Bloqueo sensorial:** definido como ausencia de dolor durante el acto quirúrgico.

2. **Bloqueo de la conciencia o hipnosis:** no es mas que la introducción de sueño, en este componente se incluye la amnesia anterógrada.

3. **Bloqueo neuromuscular:** con la finalidad de evitar el movimiento respiratorio y prevenir la evisceración, útil en intervenciones quirúrgicas como en abdomen y tórax,. Se consigue mediante la adición de relajantes musculares periféricos, su uso requiere de asistencia respiratoria (manual o mecánica).

4. **Bloqueo autonómico:** su objetivo es la prevención o tratamiento de reflejos como alteraciones hemodinámicas, secreciones bucales o bronquiales, bradicardia, etc.

Como se puede apreciar la combinación de diferentes tipos de medicamentos están dirigidos a reducir la toxicidad de los anestésicos generales, de tal modo que aseguran la vida del paciente y favorecen al mismo tiempo el trabajo del cirujano con un periodo óptimo e idóneo de recuperación.

ETAPAS EN LA ADMINISTRACIÓN CLÍNICA DE LA ANESTESIA

Son tres, van desde el inicio hasta el final de la intervención quirúrgica o procedimiento anestésico (Fig. 59.1) y se obtienen sucesivamente mediante el uso de diferentes medicamentos. (Tabla 59.I). El período tiende a evitar la ansiedad del paciente y reducir al máximo la morbimortalidad preoperatoria o el proceso intervencionista.

Inducción: es el tiempo transcurrido desde la administración de la primera droga en el quirófano hasta alcanzar el nivel de anestesia requerido para la cirugía a la cual se someterá el paciente. La vía intravenosa es la de uso más frecuente en la inducción, en tanto que en los niños se prefiere la inhalatoria. Actualmente se ha renovado el interes en la inducción inhalatoria también en adultos por sus multiples ventajas.

Mantenimiento: está determinado por la duración de la intervención quirúrgica y es donde se asegura (en algunas intervenciones), una adecuada relajación muscular para evitar la presión ejercida por el tono muscular principalmente en tórax u abdomen y que debe durar tanto como éste periodo. La vía inhalatoria es las más utilizada, asociando o no a relajantes musculares y/u opioides. No obstante, nuevos fármacos como el propofol y los sistemas de infusión, permiten la anestesia total intravenosa (TIVA) sin la utilización de agentes inhalatorios.

Emergencia: término que indica el paso del plano profundo de anestesia hasta alcanzar el superficial (recuperación de las funciones cognitivas, vegetativa y motora) con el menor efecto farmacológico residual posible.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

1 Anestésicos inhalatorios: gases y líquidos volátiles.

2 Anestésicos no volátiles o intravenosos (descritos en el Cap. 60).

GASES

Son: Oxigeno
Aire
Oxido Nitroso
Xenón

59.1 Estadios y etapas del acto anestésico

OXIDO NITROSO

El más frecuentemente utilizado es el oxido nitroso, con el fin de conseguir lo que se denomina **"efecto de segundo gas".** Conjuntamente con el halotano han sido los agentes más utilizados en las cuatro últimas décadas, solos o en combinación. Si bien es poco potente, es el menos tóxico. Sin embargo, tiene efectos teratogénicos, hematológicos, en nervios periféricos y se ha sugerido que es mutágeno y carcinogénico.

Este gas para producir anestesia general a presiones atmosféricas normales, requiere concentraciones mayores al 80% en la fracción inspirada, obviamente se puede deducir que su efecto anestésico se consigue por hipoxia, por lo expuesto y por seguridad se deben adicionar otros agentes anestésicos o analgésicos para aumentar su seguridad y evitar la excesiva hipoxia.

XENÓN

Es un gas inerte que posee propiedades anestésicas, pero que por su alto costo hace prohibitivo su uso. Es extremadamente insoluble en plasma por lo que exhibe rápido inicio de acción y recuperación que cualquier otro agente volátil. Sin embargo, no es lo suficientemente potente como para ser utilizado solo en la mayoría de los pacientes, ahora bien, es muy probable que cuando solucione sus problemas de costo llegue a reemplazar al óxido nitroso como suplemento en la anestesia general.

LÍQUIDOS VOLÁTILES

Se utilizan actualmente sevofluorano y desfluorano.

Las diferencias más importantes entre estos dos grupos de anestésicos inhalatorios son:

TABLA 59 - I
Principales medicamentos utilizados en anestesia

1. ANESTESICOS GENERALES INHALATORIOS			
	Gases	Oxido Nitroso	
	Líquidos volátiles	Hidrocarburos halogenados	Halotano
		Eteres halogenados	Enflurano Isoflurano Sevoflurano Desflurano
2. ANESTESICOS GENERALES INTRAVENOSOS			
	Barbitúricos	Tiopental Tiamilal	
	No Barbitúricos	Ketamina Propofol Etomidato	
	Benzodiazepinas	Midazolam	
	Neurolépticos	Droperidol	
	Alfa adrenérgicos	Dexmedetomidina	
3. RELAJANTES MUSCULARES PERIFERICOS			
	Despolarizantes	Succinilcolina	
	No Despolarizantes	Rocuronio, vecuronio, pancuronio Atracurio, cisatracurio, mivacurio	
4. ANALGESICOS DE ACCION CENTRAL			
	Opioides	Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, Morfina	

Los gases suelen alcanzar concentraciones del 100%, en tanto, que los líquidos volátiles ven limitada su concentración por la presión de saturación.

Los aparatos necesarios para su administración son diferentes: en el caso de los gases se utilizan flujómetros o rotámetros y para los líquidos volátiles los vaporizadores termocompensados específicos para cada uno de ellos.

Mecanismo de acción

Al producirse en la anestesia general pérdida de la conciencia y de respuesta a estímulos intensos, es evidente que están comprometidas complejas estructuras celulares e intrincadas intersecciones neuronales; por esto, el mecanismo bioquímico que usan los anestésicos no se conoce con precisión. Abordamos las posibilidades mas cercanas.

1.- **Teoría lipídica de Overton-Meyer.** Los anestésicos generales al disolverse en el componente lipídico de la membrana neuronal modifican sus propiedades: permeabilidad, fluidos, volumen, tensión. Estas alteraciones de la bicapa lipídica producirían disfunción de proteínas cruciales en el proceso de transmisión. Esta teoría se basa en la observación de los autores de que la potencia anestésica depende de la liposolubilidad de las sustancias.

2.- **Canales iónicos.** Los elementos diana fundamentales en la acción de los anestésicos son los canales iónicos accionados por receptores. Afectan tanto a la conducción axonal cuanto a la transmisión sináptica, pero esta última tiene mayor relevancia en tanto es afectada con concentraciones bajas del anetésico. El trabajo anestésico general consiste en inhibir los receptores nicotínicos para acetilcolina, $5HT_3$ para serotonina y NMDA para glutamato (ketamina y óxido nitroso) y al mismo tiempo potenciar receptores $GABA_A$ y $GlyR\alpha$ para GABA y glicina, rspectivamente. Con esta interacción biomolecular el anestésico bloquearía el ingreso despolarizante de sodio cerrando los compuestos del canal receptor dependiente y favorecería el ingreso de CI^- que hiperpolariza la membrana axonal y postsináptica.

Concentración alveolar mínima (CAM)

La "dosis"de los anestésicos inhalatorios está determinada por su presión parcial alveolar. La forma de medir esta presión parcial en términos de la respuesta, es la CAM (DE50) y sirve para comparar la potencia de los anestésicos entre si.

Se define como la concentración mínima a nivel del alveolo, requerida para abolir la respuesta motora desencadenada por un estímulo nocivo en el 50% de los pacientes y, corresponde a la presión parcial del anestésico inhalatorio en el alveolo pulmonar en estado de equilibrio, presión que necesariamente será igual a la cerebral. La potencia de un anestésico está en relación inversa con su valor CAM, en efecto los anestésicos con menor valor de CAM (Tabla 59-II) serán los mas potentes (halotano CAM = 0.075).

Farmacocinética

Absorción (fase alveolar): los factores que modifican esta fase son:

1. Concentración inspirada: relación directa entre la concentración alveolar pulmonar y la presión parcial de gas inspirado.

2. Concentración alveolar: es la que se alcanza en el aire alveolar y corresponde al equilibrio entre el ingreso de gas y su salida. Depende de la ventilación pulmonar y esta modificada por la capacidad funcional residual (CFR: gas no intercambiado). Así, a mayor ventilación pulmonar mas rápido se alcanza la concentración inspirada, si existiera una mayor CFR la inducción será más lenta.

Concentración anestésica: cuanto mayor es la concentración del agente inspirado, más rápidamente se alcanza la concentración alveolar pulmonar (Ley de Fick). Si al mismo tiempo aumentamos la ventilación pulmonar conseguimos una inducción mas rápida en el caso de agentes poco solubles, debido a que la suma de las presiones parciales tanto del agente anestésico como del gas (02) suministrado por la maquina anestésica, favorecen el paso desde el alvéolo hacia la sangre.

Distribución (fase sanguínea): esta fase debe saturarse y equilibrarse con las otras (alveolar y tisular), desde la absorción hasta la eliminación (steady state: estado estable) esto depende de:

TABLA 59 – II

PROPIEDADES DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

ANESTÉSICO	COEFICIENTE PARTICIÓN SANGRE/GAS	COEFICIENTE PARTICIÓN SANGRE/CEREBRO	CAM ATMOSFÉRICO
Oxido Nitroso	0.47	1.1	1.0
Desflurano	0.42	1.3	0.06
Sevoflurano	0.69	1.7	0.02
Isoflurano	1.40	1.6	0.014
Enflurano	1.80	1.4	0.016
Halotano	2.30	1.9	0.075
Éter	12.00	2.0	0.019

* Coeficiente sangre/gas (capacidad de la sangre para contener y transportar un anestésico).

* Flujo sanguíneo pulmonar (permite la distribución del agente anestésico en el organismo, especialmente al tejido cerebral).

* Diferencia alveolo-venoso (DA-v) de presión parcial del anestésico mide la saturación del agente anestésico alveolar y su gradiente venoso. Grandes diferencias en la relación alveolo- venosa significa que aun no se saturan todas las fases.-

La solubilidad está determinada por el coeficiente de solubilidad, que no es más que el cociente entre las concentraciones del agente anestésico en la sangre y el aire alveolar en equilibrio (Fig. 59.2). Esto quiere decir que si el agente anestésico es muy soluble (metoxiflurano), la mayor parte de este al llegar al alveolo difunde rápidamente a la sangre, teniendo como consecuencia, que la concentración alveolar aumenta muy lentamente, esto retarda el alcanzar un nivel anestésico adecuado o lo que es lo mismo provoca una inducción muy lenta. Todo lo contrario acontece con un agente anestésico poco soluble (sevorano u óxido nitroso), es decir, se consigue una inducción rápida. Similar situación se presenta a la emergencia, donde un agente soluble es evacuado con mayor lentitud en tanto que un insoluble lo hace rápidamente. Al manipular la solubilidad de los anestésicos (haciéndolos insolubles) se ha obtenido una mayor seguridad en anestesia puesto que asegura una rápida inducción y emergencia; pero, con una disminución de su potencia anestésica.

Captación tisular (fase tisular): es la mas importante, pues determina la captación del agente anestésico por parte de los tejidos, la que depende de:

* Coeficiente tejido/sangre (equivale al coeficiente lipido/sangre), cuando es muy liposoluble, la captación tisular es intensa a nivel de

* Flujo sanguíneo tisular (determina el transporte a nivel tisular del agente anestésico)

* Diferencia arterio-venosa de presión parcial del anestésico (DA-v) (medida de captación del anestésico por parte de los tejidos).

Del mismo modo que se ha descrito el coeficiente de partición sangre/gas, es necesario hacerlo con el coeficiente lipido/sangre. Si sabemos que el tejido adiposo es capaz de captar intensamente medicamentos liposolubles (anestésicos), pero al mismo tiempo añadimos otro factor como es la irrigación (la que es pobre en tejido graso) se puede deducir que el estado de equilibrio estable y la eliminación se alcanzan lentamente. Por esto en la obesidad no existe modificación importante en la velocidad de inducción pero si un retraso significativo en la eliminación del agente anestésico.

Gradiente de concentración arteriovenosa: el gradiente arterio - venoso de un gas depende de la captación del anestésico por parte de los tejidos; depende de la tasa y extensión de la captación tisular, por eso la sangre venosa retorna hacia el pulmón conteniendo niveles significativamente menores que la sangre arterial. La gran diferencia está en la tensión. Para que el anestésico ingrese a los tejidos requiere de los mismos factores que determinaron su transferencia desde los pulmones a la sangre.

Durante la fase de tensión anestésica, los tejidos ejercen una gran influencia en el gradiente de concentración arterio-venosa en aquellos órganos o tejidos ricamente perfundidos, como son: cerebro, corazón, riñon, hígado y el lecho esplácnico, que en conjunto reciben normalmente mas del 75% del gasto cardiaco; para el caso de agentes muy solubles, la concentración venosa inicial es baja y el equilibrio con la sangre arterial se alcanza muy lentamente, sucediendo lo contrario en los agentes insolubles.

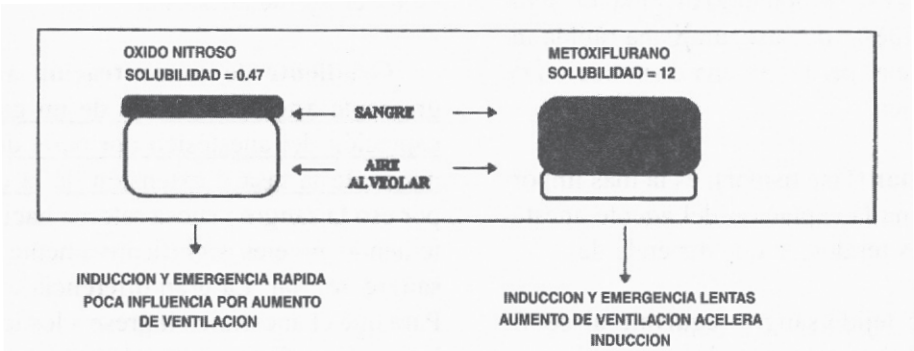
Durante el mantenimiento de anestesia con agentes inhalatorios, estos medicamentos continúan siendo transferidos a los diferentes tejidos a velocidad que varía de acuerdo a su solubilidad y flujo sanguíneo (velocidad de transporte), en efecto los músculos, grasa y piel constituyen el 50% del volumen corporal y, por su escasa vasculatura acumulan anestésico en forma más lenta. Mientras mayor duración tenga la anestesia, mayor será la acumulación del anestésico; pero, cuando se suspende, el paciente se despierta como consecuencia de la caída en la concentración anestésica a nivel de los órganos ricamente irrigados (cerebro), no obstante, luego de cierto tiempo el anestésico acumulado en la grasa muscular vuelve a salir hacia la circulación, volviendo a alcanzar altas concentraciones en sangre con la subsecuente reinstalación de los efectos anestésicos, situación que debe tomarse en cuenta luego de una administración anestésica prolongada.

Eliminación pulmonar

Los anestésicos inhalatorios se eliminan a través de los alveolos pulmonares. Su pasaje es por difusión simple, sin embargo, pueden existir variables que la modifican, a saber: gasto cardiaco, gradiente de presión parcial de gas / sangre y coeficiente de difusibilidad.

Sin embargo, el metabolismo enzimático del hígado y otros tejidos contribuye también a la eliminación de los anestésicos. Entre el 15 - 20% del halotano inspirado es metabolizado durante un acto anestésico promedio, en tanto que solamente 2 -3 % del enflurano es metabolizado en el mismo periodo. El metabolismo oxidativo del halotano lleva a la formación de ácido trifluoroacético, bromuro e iones cloruro; el isoflurano y desflurano son metabolizados lentamente y solamente rastros de ácido trifluoroacético son encontrados en la orina. El enflurano se metaboliza a ácido difluorometoxifluoroacético e iones fluoruro que carece de efecto tóxico. El sevoflurano sufre degradación en presencia de los absorbentes de dióxido de carbono, siendo producto de mayor degradación el compuesto A, que en la mayoría de los casos no sobrepasa las 15 ppm (partes por millón), concentración que está bajo los niveles tóxicos de entre 50 - 100 ppm que se ha observado producen lesiones histológicas en ratas; otros productos metabólicos son: hexafluoruroisopropanol y fluoruro orgánico. El óxido nitroso probablemente no es metabolizado en los tejidos humanos en tanto que el desflurano resiste a la biodegradación llegando solo al orden del 0.02% produciendo productos intermedios fluoruro inorgánico y trifluoroacetato. La Tabla 59-III muestra la tasa de metabolización hepática.

Efecto de segundo gas. Esta es una adición, a la mezcla de 02 y anestésico liquido volátil, de otro gas como es el óxido nitroso (N20), que posee una mayor velocidad de captación con relación a la del liquido volátil a concentraciones clínicas, esta captación extra



59.2 Solubilidad de óxido nitroso y metoxiflurano.

TABLA 59 - III

PORCENTAJE DE METABOLIZACIÓN HEPÁTICA DE ANESTÉSICOS INHALADOS

	ELIMINACIÓN AIRE INSPIRADO %	METABOLIZACIÓN	METABOLITOS EN ORINA
Oxido nitroso	> 90		
Halotano	60-80	15-20% en hígado	Ac. Trifluoroacético
Enfluorano	80	2-5% en hígado	Difluorometoxidifluoro acético. Ión fluor
Isofluorano	> 70	0.2%	Ac. Trifluoroacético Ión fluor
Sevofluorano		3.5%	Ac. Trifluoroacético
Desfluorano		0.02%	Hexafluoroisopropano

de óxido nitroso genera un aporte adicional de mezcla inspirada de ambos anestésicos (pues incrementa la captación del líquido - volátil) hacia los pulmones.

La utilidad del efecto de segundo gas consiste en que, si el líquido - volátil es más potente y el gas menos potente, al administrase juntos, el conjunto alcanza la concentración máxima en menor tiempo que si se lo hubiera administrado solo.

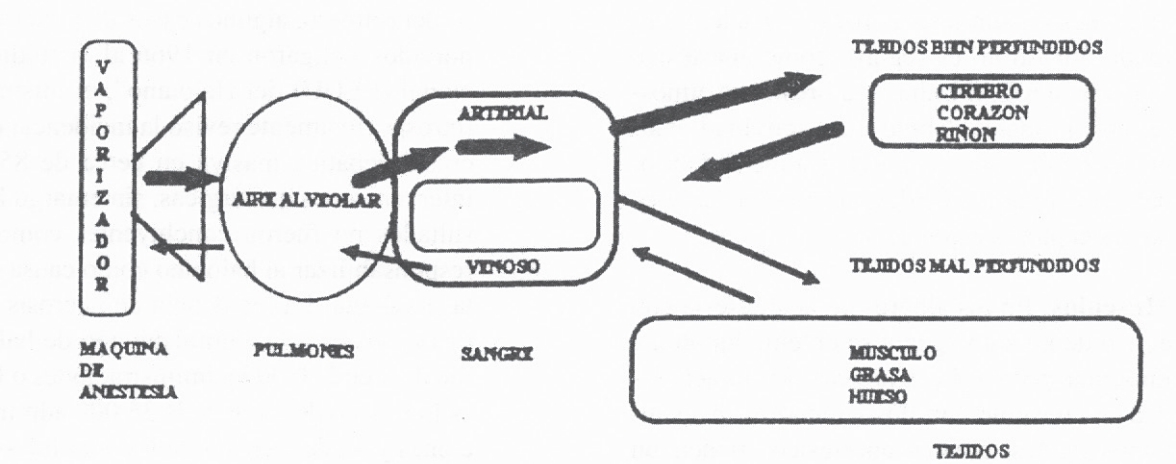
Emergencia o superficialización de la anestesia

Despertar o emerger de la anestesia está en relación con la solubilidad del anestésico, más rápido cuanto menos soluble; en efecto, el paciente anestesiado con halotano tomará mayor tiempo en despertar con relación al óxido nitroso que es más soluble; en el caso del desflurano y el sevoflurano toman de 10 a 20 minutos en recuperarse, son por tanto más rápidos que halotano e isoflurano. La rapidez en la emergencia es un factor primordial en términos de dar alta precoz de la unidad de cuidado postanestésico.

Actividad farmacológica

1. **Aparato respiratorio:** Estas sustancias deprimen la respiración en relación directa a la concentración y velocidad administradas, pudiendo llegar hasta la depresión respiratoria. Con excepción del N20 los demás agentes anestésicos disminuyen el volumen corriente y aumentan la frecuencia respiratoria, pero con disminución del volumen minuto respiratorio. El halonato determina una importante broncodilatación y una disminución en el recambio mucociliar, la respuesta normal ventilatoria se encuentra menoscabada aun a dosis subanestésicas en la hipoxia isocápnica, con excepción del desflurano. En general aumentan la resistencia vascular pulmonar en zonas pulmonares no ventiladas. El desflurano por su olor pungente provoca irritación del tracto respiratorio, tos, retención de la respiración y laringoespasmo, particularmente en concentraciones mayores al 6%.

2. **Aparato cardiovascular:** Los efectos cardiovasculares del sevoflurano y desflurano son similares al isoflurano y halotano, todos disminuyen la presión arterial pero no por los mismos mecanismos; desflurano y sevoflurano e isoflurano mantienen el gasto cardíaco sin afectar la resistencia vascular sistémica. Los cuatro deprimen la contractilidad miocárdica pero el que lo hace en mayor proporción es el halotano. En el caso del sevoflurano la ventilación espontánea puede contribuir a la disminución de estos efectos. Algunos anestésicos halogenados como el halotano sensibilizan el miocardio ante las catecolaminas, provocando arritmias e incluso fibrilación ventricular, que se ve agravada ante factores



59.3 Modelo farmacocinético de absorción, distribución y eliminación de los anestésicos inhalatorios.

de riesgo como: anoxia, cardiopatía previa, inadecuada valoración, medicación preanestésica o dosis altas de agentes anestésicos. Los derivados del éter (enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano) no presentan este inconveniente. El halotano causa vasodilatación coronaria, en cambio los otros pese a que la mantienen poseen propiedades protectoras del miocardio, limitando el tamaño del infarto e implementando una adecuada recuperación funcional como es el caso del isoflurano. Incrementos rápidos en la concentración de desflurano (CAM) determinan un aumento en la reactividad del sistema nervioso simpático, que se traduce en taquicardia.

3. **Sistema nervioso central:** Producen depresión descendente y progresiva del SNC desde la corteza hasta la médula, aumentan la presión intracraneal (PIC) y reducen el metabolismo neuronal. El enflurano a dosis altas determina en el EEG (electroencefalograma) formación de patrones de espigas y ondas'durante estímulos auditivos pudiendo precipitar contracciones generalizadas y exacerbadas por hiperventilación. Clínicamente estas con-vulsiones no son lesivas para el paciente. El óxido nitroso no es seguro como anestésico único, aun a CAM altas y a presiones atmosféricas normales debido a su actividad analgésica débil (esta analgesia esta mediada probablemente por opioides supraespinales y 012 adrenoceptores espinales).

4. **Músculos:** En los albores de la anestesia con el uso de un solo agente se obtenía hipotonía muscular pero a dosis tóxicas. En la actualidad se consigue con dosis menores, pues algunos de los agentes anestésicos tienen un efecto relajante muscular por probable depresión de la excitabilidad de las neuronas a motoras espinales, esta relajación es insuficiente para su aplicación en cirugía mayor, por lo que es necesaria la administración de un relajante muscular.

   Poseen además propiedades relajantes de la fibra muscular lisa uterina, como es el caso del halotano, por lo que puede complicar el posparto con una hemorragia.

5. Ríñones: Producen disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glo-merular en grado variable de acuerdo a la profundidad anestésica y a la estabilidad hemo-dinámica; para ello es necesario mantener diuresis de al menos lml/Kg/hora con adecuada hidratación y compensación de las pérdidas sensibles, insensibles y hemáticas.

6. **Gastrointestinal:** provocan disminución de la circulación esplácnica; obstrucción intestinal por íleo con distensión abdominal, especialmente con el uso simultáneo de N20. En hígado los anestésicos inhalatorios provocan disminución del flujo sanguíneo hepático de hasta el 30%. Al ser los agentes anestésicos flujo dependientes en lo que a su tasa de extracción hepática se refiere, si una hipotensión es persistente pueden prolongar la emergencia de la anestesia.

Toxicidad

1. **Hepatotoxicidad:** La hepatitis postoperatoria está asociada a factores como las transfusiones antes que por factores relacionados con

toxicidad por anestésicos. Ahora bien, los hidrocarburos halogenados como el halotano y el cloroformo causan daño hepático. En el ca-so del primero, algunos casos de toxicidad reportados obligaron en 1966 al "Estudio Nacional (EEUU) del Halotano", el mismo que retrospectivamente revisó la incidencia de necrosis hepática masiva en cerca de 850.000 intervenciones quirúrgicas, sin emargo los resultados no fueron concluyentes como para responsabilizar al halotano como causa de esta patología. La incidencia de necrosis hepática asociada a la administración de halotano fue de 7 en 250.000 administraciones o lo que es lo mismo de 1 por cada 35.000 administraciones y no de 1 en 100.000 como fue señalado en un inicio. Solamente con el cloroformo y el fluroxeno fue demostrado daño hepático pero luego de exposiciones prolongadas. En el caso del halotano parece estar relacionado con la producción de metabolismos reactivo (Ej. radicales libres) ante que por fenómenos inmunoreactivos o lesión hepatocelular.

2. **Nefrotoxicidad:** Principalmente desencadenada por el fluoruro inorgánico, metabolito del metoxiflurano. Los metabolitos de isoflurano y sevoflurano no han demostrado que a las concentraciones encontradas tengan efecto nefrotóxico.

3. **Hipertermia maligna:** Es rara, existe susceptibilidad genética a la exposición de agentes anestésicos, es potencialmente letal, suele incluir taquicardia e hipertensión, acidosis mixta, hiperpotasemia, rigidez muscular e hipertermia. Es aun más dramática si se utiliza succinilcolina como relajante muscular. El tratamiento consiste en la utilización sintomática de dantroleno.

4. **Toxicidad crónica: a) mutagenicidad,** solo vista con agentes anestésicos antiguos como fluroxeno y el éter; b) **carcinogecidad,** varios estudios epidemiológicos señalan un incremento en la incidencia de cáncer en el personal de sala de operaciones expuestos a estos agentes, mas ningún estudio señala relación de causa - efecto; **c) efectos en la reproducción,** el riesgo de aborto es altamente significativo al administrarse durante el inicio de la gestación, se ha señalado la presencia de malformaciones congénitas, pero las evidencias son débiles; y **d) hematotoxicidad,** la exposición crónica de óxido nitroso determina una disminución en la actividad de la metionino -sintetasa provocando anemia megaloblástica.

Precauciones

El mayor riesgo en un acto anestésico es producir anoxia. Todos los agentes anestésicos tanto inhalatorios como intravenosos son depresores respiratorios y no deben utilizarse si no se dispone de aparatos anestésicos con una fuente de oxígeno. Los sistemas de monitorización sobre profundidad anestésica se consideran de gran utilidad para la dosificación.

Tomar precaución durante el tratamiento de cáncer que utiliza metotrexato y rescate de leucovorina (que desmetila al metiltetrahidrofolato) y administración concomitantemente de óxido nitroso, puesto que entre sus efectos está el oxidar a la vitamina B12; esto bien puede alterar el curso terapéutico de esta enfermedad.

Características del anestésico ideal.

Los anestésicos inhalatorios en la actualidad han sufrido una serie de transformaciones con el fin de conseguir mayor seguridad y eficacia en su uso, sin embargo, no han conseguido llegar a lo que los anestesiólogos llaman "el anestésico ideal", el cual debería reunir las siguientes características:

* Rápida y predecible inducción y emergencia.
* Duración controlable del efecto.
* Facilidad para identificar, alcanzar, medir o modificar sus niveles.
* Que provoque relajación muscular.
* De administración sencilla
* Que no posea efectos indeseables, metabolitos activos con acción prolongada o tóxica.
* Eliminación predecible y controlable.
* Que su cinética no sufra modificaciones por estados patológicos principalmente hepatorenales.
* De eficacia y seguridad incuestionables.
* Seguros en extremos de edad y en el embarazo.

Según Grünberg "estos medicamentes son hidrocarburos halogenados derivados de la gasolina, los cuales producen toxicidad, se acumulan en la estratósfera y pueden contribuir al calentamiento

glogal del planeta. Posiblemente la anestesia del 2,026 no incluya estos medicamentos".

Uso clínico.

En el Ecuador los anestésicos inhalatorios (gases y líquidos volátiles) mas utilizados son el halo-tano y el óxido nitroso, en centros de mayor complejidad se utilizan anestésicos de generación reciente como son en su orden enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. El cloroformo (líquido volátil), que fué hasta la década de los 60 muy utilizado dejó de tener importancia clínica por sus características inflamables y explosivas.

LÍQUIDOS VOLÁTILES

	Agente	Dosis de inducción
Hidrocarburos halogenados	halotano	0.8 - 2 %
Éteres halogenados	enflurano	2 - 4 %
	isoflurano	1.5-3 %
	sevoflurano	3 - 6 %
	desflurano	3.5 - 6 % ó más

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ALDRETE JA, PALADINO MA. Farmacología. 1ª ed. Rosario-Argentina. 2007

BUISAN F et al. Manual de Cuidados Críticos Madrid- España, 2006

FOX AJ, ROWBOTHAM DJ. Recent advances. Anaesthesia. BMJ. Vol 319. 28 Ag.1999.

MACLVER MB., MIKULEC AA., AMAGASU SM., MONROE SA.; volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. Anesthesiology; 85:112-20, 1996

AGNEW NM, PENNEFATHER SH, RUSSELL GN. Isoflurane and coronary heart disease. Anaesthesia, 57: 338-347. 2002.

CHO S., FUJIGAKI T,. UCHIYAMA Y., et al. Effects of sevofluane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. Trasncranial Doppler study: anesthesiology; 85: 755-60 1996

FRINK E., GREEN WB., et al. compouend A concentrations during Sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology; 84:566-71, 1996

HIROTA K., KUSHIKATA T. Central noradrenergic neu-rons aqnd the mechanism of general anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. Editorial I. 87: 6. December 2001.

HURFORD, WE. Procedimiento de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital; 6ª ed., 2005.

KATSUNG B: Basic & Clinical Pharmacology. Sixth edition. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange, 1995

LANGE E., KAPILA A., SHKUGMAN D., et al. Reduc-tion of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology; 85:721-8, 1996.

LERMAN J., DAVIS PJ., WELBORN LG., et al. Induc-tion recovery and safety characteristics of sevoflu-rane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with Halothane. Anesthesiology, 84:1332-40 1996.

MALAN TP., DINARDO JA., ISNER., et al. Cardiovascular effects of Sevoflurane compared with Desflu-rane. Anesthesiology; 85:137-47, 1996

MUZI M., EBERT TJ., HOPE WG., ROBISNSON BJ., BELL LB.: site(s) mediating sympathetic activa-tion with Desflurane. Anesthesiology; 85:737-47, 1996.

MUZI M., LOPATKA CW, EBERT TJ. Desfluranemedia-ted neurocirculatory activation in humans. Effect of concentration and rate of change on reponses. Anesthesiology 84:1035-42, 1996

RAMPILIJ., KJNG BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. Anesthesiology; 85:129-24,1996.

ROPCKE H., SCHWILDEN H. Interactions of Isoflurance and Nitrous Oxide combinations similar median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia. Anesthesiology; 84:782-8, 1996.

La necesidad de provocar estados de insensibilidad mediante la administración de un fármaco endovenoso, determinó que desde 1665 se administraran opioides por esa vía, sin embargo no fue sino hasta 1930 con la introducción de los barbitúricos de acción ultracorta, que este método alcanzó popularidad. El escaso margen de seguridad en pacientes con salud deficiente y la falta de analgesia fomentaron líneas de investigación y síntesis de otros fármacos que superaron a los barbitúricos.

Estos agentes provocan hipnosis y en algunos casos analgesia somática, su uso es intravenoso, aunque otras rutas han sido descritas como: intramuscular, nasal, rectal, etc.

Su administración es útil en:

1. *Inducción de hipnosis en anestesia general;*

2. *Mantenimiento de la hipnosis en la anestesia total intravenosa (TIVA);*

3. *Procedimientos quirúrgicos de corta duración como cirugía del día, pediatría, odontología, maniobras obstétricas, diagnósticos radiológicos, TAC, resonancia magnética, debridamientos en quemaduras, radioterapia, sedación fuera del quirófano, etc.*

Hay dos grupos de anestésicos no volátiles:

1. *Barbitúricos de acción ultracorta; y,*
2. *No barbitúricos.*

ANESTÉSICOS BARBITÚRICOS

Serán revisados aquellos cuya duración de acción es ultracorta y tienen importancia en la inducción anestésica. Estos son los siguientes: tiopental, metohexital y tiamilal (fig.60.1).

La denominación común internacional (DCI) de las barbitúricos es diferente en Norteamérica y Gran Bretaña, en el primero se utiliza la terminación “al” la mas usada en nuestro país y en el segundo “ona”, Ej. tiopental y tiopentona respectivamente.

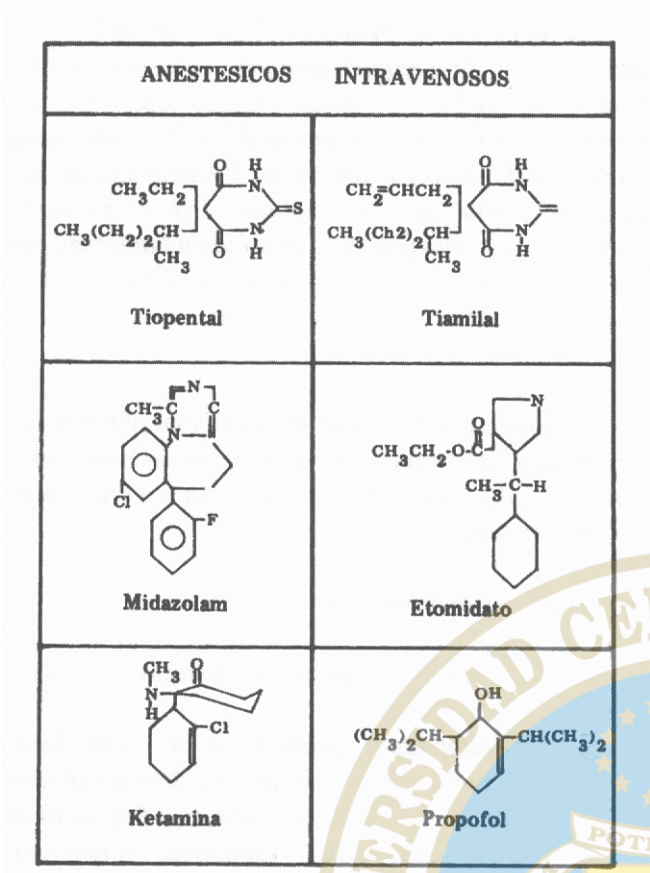
El metohexital es el único de las barbitúricos de acción ultracorta que posee diferencias significativas como para ofrecer una alternativa al tiopental, su mayor ventaja es una rápida recuperación de la conciencia, por lo que es útil en procedimientos cortos, pero por su alta

CAPÍTULO 60

ANESTÉSICOS NO VOLÁTILES

Federico Santos (+)
Carmita Villa

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SCIENTIA OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO



60.1 Estructura química de algunos anestésicos intravenosos

incidencia de fenómenos excitatorios traducido en movimientos musculares involuntarios y aun convulsiones (en dosis altas), así como hipo, limitan su uso.

La similitud de las características farmacológicas entre el tiopental y el tiamilal unifican los criterios de estudio.

Generalmente son comercializados como sales de sodio, solubles en agua o solución salina en forma de soluciones altamente alcalinas, diluidas al 2.5%.

El más representativo es el tiopental sódico introducido por Lundy en 1934, llegando a ser el medicamento más popular para la inducción endovenosa de anestesia.

La anestesia por barbitúricos difiere de la provocada por los agentes inhalatorios debido a que una vez inyectados poco es lo que el anestesiólogo puede hacer para retirarlos.

Efectos farmacológicos

Pese a que se conoce una gran variedad de acciones celulares asociadas a la administración de anestesia, todavía no está clara cual es su acción para conseguir y mantener la anestesia. Estos se reflejan por su acción a nivel de:

1.Sistema nervioso central

a. Disminuye la transmisión excitatoria, al mismo tiempo que incrementa la inhibito ria (GABA por ejemplo), también inhibe la generación del potencial de acción por hiperpolarización de la membrana. La hiperpolarización podría tener tres efectos pri marios: 1). disminuuir la frecuencia de la descarga tónica celular, reduciendo la tras misión sináptica excitatoria entre las neu ronas corticales, 2) inactivación de poten cial membrana - dependiente que es apor tado por los canales de calcio y sodio de bajo umbral y 3) refractariedad celular que reduce las descargas neuronales.

b. Deprime las respuestas polisinápticas del SNC, probablemente mediante efecto presináptico, por disminución en la liberación de nuerotransmisores como acetilcolina.

c. A nivel de los axones interfiere con la en trada de Na+ entorpeciendo la conducción. Provoca inhibición postsináptica de las membranas sobre las cuales el GABA ejer ce su acción inhibitoria y por otro lado al disminuir la tasa de separación del GABA con el receptor, prolonga la apertura del canal de Na+.

d. Deprimen la actividad del sistema reticular activante (SRA).

e. Deprimen en forma selectiva la transmi sión ganglionar simpática (a concentracio nes que no ejercen ningún efecto sobre la conducción nerviosa), lo cual explica los descensos en la presión arterial.

2. **Cardiovasculares:** deprimen el miocardio, de forma menos importante que con los anestésicos inhalatorios. Además disminuyen la presión arterial en pacientes normovolémicos (10-20 mm Hg.) con un aumento compensatorio de la frecuencia cardiaca de 15-20 latidos por minuto.

3. **Respiratorios:** Provocan depresión respiratoria dosis - dependiente, en forma más importante si se asocia a opiáceos, deprimen la sensibilidad al

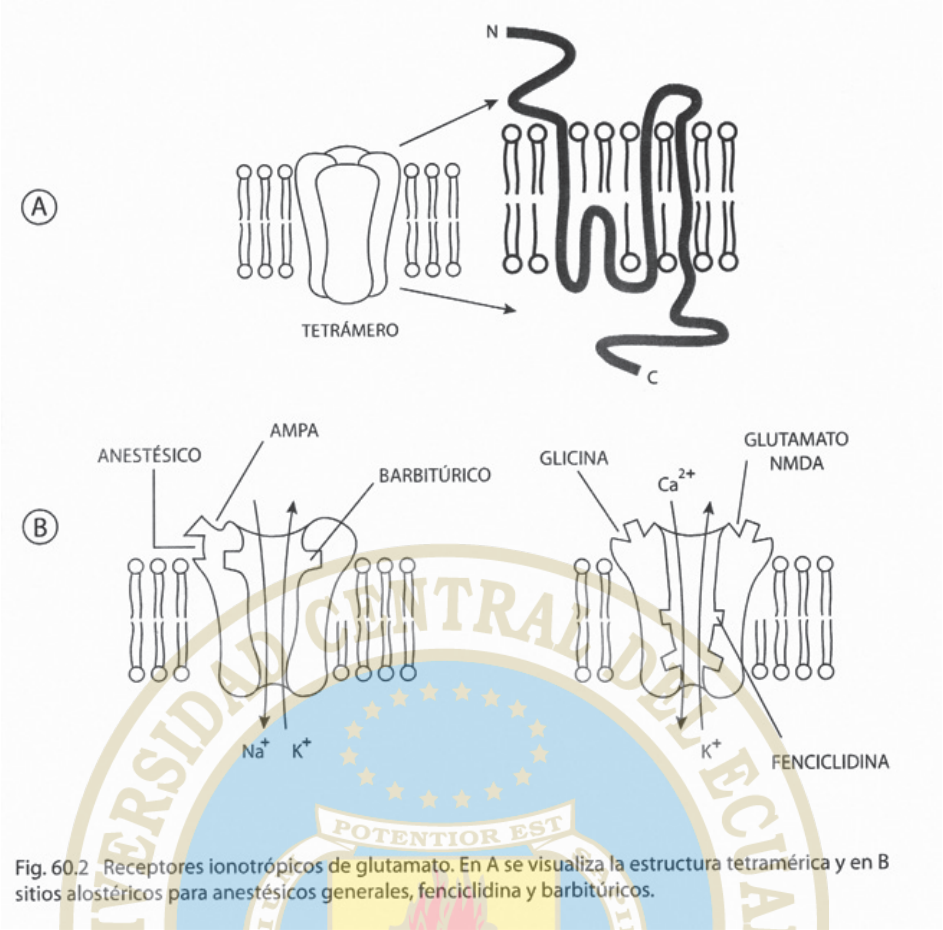


Fig. 60.2 Receptores ionotrópicos de glutamato. En A se visualiza la estructura tetramérica y en B sitios alostéricos para anestésicos generales, fenciclidina y barbitúricos.

C02 por parte del centro respiratorio, disminuyen el volumen minuto respiratorio, no deprimen los reflejos laríngeos y de la tos pese a dosis altas; la presencia de secreciones, sangre o la intubación provocan laringo y broncoespasmo.

4. **Renales:** Disminución de orina por déficit en el flujo sanguíneo y liberación de hormona antidiurética.

5. **Endocrinos:** A dosis normales posee pequeño efecto sobre la glucemia, pero a dosis altas interfiere con el depósito de glucógeno en el hígado.

Farmacocinética

Utilizando procedimientos espectrofotométricos específicos, Brodie y col., determinaron que la vida media de eliminación de una única dosis de tiobarbitúrico era de 4.6 horas, demasiado larga para explicar la brevedad del efecto, más tarde pudieron demostrar que el elevado flujo sanguíneo cerebral y la liposolubilidad contribuyen a que el tiopental penetre con rapidez al SNC. La recuperación del efecto es atribuida al fenómeno REDISTRIBUCIÓN que lleva al agente desde el cerebro a otros tejidos que poseen gran capacidad de almacenamiento pero que son mal irrigados, estableciéndose por tanto dos vidas medias de distribución, una rápida de 2-4 min. (cerebro) y otra lenta (hacia los tejidos) de 45-60 min.

La eliminación final de la droga depende del metabolismo hepático (99%) el cual es lento con los tiobarbitúricos, y menos del 1% es eliminado sin cambio por la orina.

El aclaramiento renal se realiza por filtración glomerular, pero es limitado por la alta afinidad a proteínas y por reabsorción tubular. La vida media de eliminación es de 11.6 horas.

Atraviesan la placenta, al cabo de un minuto de administrados. Dosis no mayores de 4 mg/Kg no determinan concentraciones excesivas en el cerebro fetal.

Farmacopatología

1. **Tolerancia:** rápida, hay disminución del índice terapéutico por esta causa.

2. **Metabólicos:** incrementan la actividad enzimática de la mitocondria provocando una aceleración en la producción del hem y, en

pacientes susceptibles, la porfiria aguda intermitente puede ser desencadenada.

3. **Alergia:** A dosis normales liberan histamina, por lo que se contraindican en asmáticos, se han reportado casos de anafilaxia (interacción antigeno - anticuerpo) y reacciones anafilactoideas. La incidencia es 1 por 30.000 pacientes, su tratamiento debe ser agresivamente instaurado, pues su mortalidad es inusualmente alta. En personas suceptibles puede causar ataques de porfiria

4. **Trombosis venosa:** probablemente por depósitos de cristales de barbitúrico, y se evita mediante la administración de soluciones diluidas.

5. **Inyección intraarterial:** provoca intensa vasoconstricción y dolor incapacitante probablemente por: 1) formación de cristales de tiopental, 2) hemolisis y agregación plaquetaria que ocluyen a las arteriolas y, 3) liberación local de epinefrina. Su tratamiento es la administración inmediata de soluciones para diluir la droga, lidocaína o cualquier vasodilatador, la administración de heparina puede considerarse.

Usos clínicos

Para inducción de anestesia y con menor frecuencia para tratamiento de la presión intracraneal elevada; por cuanto disminuyen el flujo sanguíneo, produce vasoconstricción y disminución en el consumo cerebral de 02. Luego de inyección iv la inconciencia se produce en 20 segundos y dura 5-10 minutos.

Dosis

Tiamilal (Surital). IV: 2-4 mi de una solución al 2.5% c/40 segundos.

Tiopental (Penthotal): IV: 3-5 mg/Kg. de peso. Sol.: 2.5% Rectal: 40 mg/kg (inducción y recuperación retardadas).

Metohexital (Brevital): IV: 5-12 mi de una solución al 1%. Rectal. 20-30 mg/kg.

ANESTÉSICOS NO BARBITÚRICOS

Son los siguientes:
Ketamina;
Etomidato;
Propofol;
Midazolam;
Neuroleptoanestésicos.

KETAMINA

Derivado de la fenciclidina (PCP), 2- (O-clorofenil) 2 - (metilamino) ciclohexanona, es un polvo blanco, soluble en agua, la presencia de un átomo de carbono asimétrico provoca la formación de dos isómeros; descubierto en 1964 y de uso clínico 5 años mas tarde, provoca la denominada **"anestesia disociativa",** caracterizada por evidencias electroencefalográficas de disociación entre el tálamo y el sistema límbico.

Efectos farmacológicos

1. SNC: su depresión provoca sedación, hipnosis, amnesia y analgesia. Catalepsia con ojos abiertos y nistagmo lento, con reflejos corneales y a la luz intactos.

2. **Cardiovasculares:** aumenta la presión arterial sistemática y pulmonar, frecuencia, gasto cardiaco y el consumo de 02 por miocardio; debido a: 1) estimulación del SNC, 2) aumento de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina, y 3) inhibe la recaptación de noradrenalina en los terminales postganglionares simpáticos.

3. **Respiratorios:** no provoca depresión significativa de la respiración, aunque puede ocurrir apnea por la administración rápida de la droga. Mantiene el tono muscular de la vía aérea superior con sialorrea y secreción tráqueobronquial. Es importante señalar que posee actividad broncodilatadora.

Mecanismo de acción

Los barbitúricos facilitan la transmisión GABAérgica uniéndose al sitio alostérico del receptor $GABA_A$, manteniendo abiertos los canales del Cl^- durante más tiempo; esto ocurre en el tronco cerebral y en la corteza.

Por otro lado, recientes investigaciones explican la analgesia que provoca la ketamina epidural por antagonismo estereoespecífico con el receptor NMDA para_glutamato, mediante fijación alostérica al sitio de fenciclidina, quizá por ello, ketamina igual que el sicoestimulante produce al despertar alucinaciones. (Fig. 60.2)

Farmacocinética

En términos de su rapidez de acción, corta duración y liposolubilidad es similar al tiopental, su piso máximo de concentración se alcanza al cabo de 1 minuto de la administración intravenosa y en 5 minutos luego de la intramuscular. La unión a proteínas no es significativa y sale rápidamente del plasma a los tejidos, al igual que el tiopental se concentra más en cerebro (5 veces mas y con aumento del flujo sanguíneo a dicho nivel) que en el plasma lo que determina el final de su efecto; el metabolismo hepático es el responsable de la eliminación a través del citocromo P-450, con la formación del metabolito activo norketamina, la vida media de eliminación llega a ser de 1 - 2 horas.

Si se administra en forma oral, sufre efecto de primer paso, como en toda droga que se metaboliza a nivel hepático.

Menos del 4% de la droga es excretada sin cambios por la orina y menos del 5% por heces. El halotano y diazepam prolongan el efecto de la ketamina al igual que la disminución del flujo sanguíneo hepático.

Farmacopatología

Produce desorientación y sueños vividos durante la anestesia y, al despertar lo que se conoce como **"delirio de la emergencia",** éste se caracteriza por ilusiones visuales confusas, auditivas y propioceptivas que pueden progresar hasta el delirio; se han reportado pesadillas y alucinaciones percibidas en vividos colores durante las primeras 24 horas de su administración, está por ello contraindicado en pacientes con alteraciones psiquiátricas. Estas reacciones ocurren como consecuencia de la depresión farmacológica del folículo inferior y del núcleo geniculado medio, por lo que determina una interpretación distorsionada de estímulos auditivos y visuales, la incidencia de este tipo de reacciones indeseables es de 5-30 %, su prevención se logra mediante el uso de medicación como benzodiazepinas: lorazepam, diazepam, midazolam.

Desencadenan tolerancia a la analgesia, luego de sucesivas administraciones; existe por ello la posibilidad de dependencia.

Uso clínico

Su uso se limita a pacientes ancianos, aquellos con pobre riesgo quirúrgico, o con shock hipovolémico y por su escaso efecto depresor respiratorio y excelente analgesia en niños.

Interacciones farmacológicas

El halotano deprime la actividad simpática y desenmascara el efecto depresor del miocardio de la ketamina, cuando se utilizan simultáneamente.

La ketamina aumenta aun más la actividad cardioestimulante del pancuronio, prolonga el efecto de la succinilcolina por inhibición de la actividad de la colinesterasa y al combinarse con aminofilina pueden desencadenar convulsiones.

ETOMIDATO

Es un imidazol carboxilado, de estructura diferente a los otros agentes endovenosos, sintetizado en 1965; es soluble en agua, a pH ácido, como es una base soluble en polietilenglicol y propilenglicol, en soluciones al 2%. Además es un hipnótico sedante caracterizado por acción y recuperación ultrabreves.

Efectos farmacológicos

1. **SNC:** potente vasoconstrictor cerebral, disminuye el consumo de 02 y la presión intracraneal e infraocular, provoca mioclono por desinhibición de la actividad neuronal subcortical y no posee actividad analgésica.

2. **Cardiovasculares:** disminuye la resistencia vascular periférica y en general tiene buena estabilidad cardiocirculatoria.

3. **Respiratorios:** sus efectos depresores respiratorios son menores que con el tiopental, reduce el volumen pulmonar y lo compensa aumentando la frecuencia.

Mecanismo de acción

La acción depresora del SNC podría reflejar una actividad parecida a la del GABA, los cambios al EEG son similares a los provocados por barbitúricos u otros sedantes hipnóticos. La duración del efecto es dosis dependiente, el retorno de la conciencia ocurre en 3-12 minutos.

Farmacocinética

Su distribución en el agua corporal esta favorecida porque es una base débil y posee una moderada solubilidad en lípidos, con un gran volumen de distribución. Penetra fácilmente al SNC al cabo de 1 minuto de su administración endovenosa, 76% permanece en el

plasma ligado a proteínas, independientemente de su concentración. La pronta recuperación de la conciencia se debe también a la redistribución de fármaco.

Es hidrolizado por enzimas microsomales hepáticas y esterasas plasmáticas a compuestos inactivos, menos del 3% es eliminado sin cambios por orina, como posee una eliminación mas rápida que el tiopental su vida media de eliminación es de solo 2-5 horas. En pacientes insuficientes hepáticos su vida media de eliminación se prolonga.

Su excreción es renal mediante metabolismos inactivos y solo el 2% se elimina sin cambios.

Farmacopatología

1. **Dolor a la inyección:** ocurre en 80% sí se inyecta en pequeñas venas y se debe al propilenglicol que se usa como vehículo, su administración en venas gruesas reduce el dolor.

2. **Mioclono:** su incidencia es alta y no está relacionada con actividad epileptiforme, esto ocurre en el 1/3 de los pacientes en la inducción, la administración previa de fentanilo o una benzopiazepina reduce su aparición.

3. **Supresión adrenocortical:** se expresa por disminución de la concentración plasmática tanto de cortisol como de aldosterona, temprano en el post - operatorio, parece que por inhibición en la actividad de la 11-beta hidro-xilasa y, que se mantiene por 4-8 horas luego de administrado.

4. Náusea y **vómito:** de elevada incidencia en el postoperatorio.

Usos clínicos

Su uso más frecuente es como inductor anestésico siendo además útil como sedante mediante infusión continua, en Unidades de Cuidados Intensivos gracias a su rapidez en la recuperación de conciencia (12 min.), luego de suspendida la infusión. Se administra por vía intravenosa, la dosis de inducción es: 0.2 - 4 mg/Kg. En infusión continua IV: 1-3 mg/Kg./hora.

PROPOFOL

Creado por la substitución de dos radicales iso-propilo en las posiciones 2 y 6 de la molécula de fenol, se obtiene el diisopropilfenol o propofol, es soluble en emulsión de lecitina e insoluole en el agua; posee una alta liposolubilidad característica que facilita su ingreso a SNC.

Efectos farmacológicos

1. SNC: no tiene efecto analgésico y posee sedación postoperatoria.

2. **Cardiovascular:** disminuye el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica, esta influenciado por la dosis, tasa de administración, presencia de otros anestésicos, estímulo quirúrgico y estado ventilatorio.

3. **Respiratorio:** disminuye el volumen corriente y la respuesta al C02 en forma más importante que el tiopental, luego de intubación la resistencia de la vía aérea es menor. En pacientes susceptibles puede provocar apnea aun a dosis bajas.

Mecanismo de acción

Deprime las respuestas polisinápticas en el SNC, probablemente por efecto presináptico disminuyendo la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina, deprime el sistema reticular activante, en forma semejante al tiopental. Incrementa la duración de la actividad del GABA sobre el canal iónico del cloro manteniéndolo abierto.

Al poseer alta liposolubilidad atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética

Posee rápida inducción en menos de un minuto y un despertar en 4-8 minutos, esta droga es rápidamente redistribuida y eliminada del cuerpo. Su aclaración plasmática sobrepasa el flujo sanguíneo hepático, a pesar de ser el hígado el principal sitio de metabolismo de la droga (glucoronización) otro tejido como el pulmón esta claramente envuelto en su rápida eliminación, tiene una vida media de eliminación de 50-150 min. Su excreción renal se realiza mediante metabolitos inactivos.

Estudios clínicos han demostrado que la dosis de propofol aumenta inversamente con la edad, se ha visto que en niños de 1 a 3 años el compartimiento central es 30-80% mayor que el de los niños de tres años o mayores, este medicamento sigue un modelo cinético tricompartimental, tanto el volumen del com-

partimiento central como el aclaramiento sistémico fueron más grandes que en niños mayores y adultos, por lo que es fácil deducir que es necesario aumento de dosis tanto para la inducción como el mantenimiento para niños entre 1 a 3 años con relación a niños de mayor edad.

Farmacopatología:

Da menor incidencia de náusea y vómito postoperatorios, sin embargo produce alucinaciones, movimiento muscular, hipotonía y raramente opistótonos y tremor. Se ha reportado broncoespasmo, convulsiones y bradicardia severas (pues no posee efecto vagolitico), la respuesta cardiovascular puede estar alterada ante la presencia de enfermedad cardiovascular intercurrente. En infusiones intravenosas prolongadas en cuidados intensivos se ha observado acidosis metabólica severa. Se han descrito varios casos de reacciones alérgicas.

No se recomienda su uso durante el embarazo. La administración en ancianos debe ser cuidadosa.

Provoca dolor a la administración endovenosa en un 30-40% al uso de venas de pequeño calibre, por lo que se recomienda las de mayor calibre (vena del pliegue del codo), previamente se administra lidocaína 2 mg/ml IV para evitar el dolor.

Usos clínicos

Como inductor anestésico a dosis de 2.0-2.5 mg/Kg. En procedimientos quirúrgicos no dolorosos de corta duración y en Unidades de Cuidados Intensivos para facilitar la ventilación mecánica, a dosis de 1-3 mg/Kg./hora precedidos por una dosis de carga de 1 mg/Kg. Es útil en cirugía cardiaca.

MIDAZOLAM

Las benzodiazepinas importantes en la anestesia son: lorazepam, diazepam, flunitrazepam y midazolam, auténtico inductor anestésico.

La selección de drogas de esta familia depende de su cinética de eliminación, de la adaptabilidad de la vía de administración (medicación preoperatoria oral o inducción I.V.) y de las dosis.

El lorazepam y el diazepam son insolubles en agua y su fórmula parenteral contiene propilenglicol, asociado al dolor e irritación venosa con su administración.

El midazolam es una benzodiazepina soluble en agua, con un anillo imidazol, que le da estabilidad acuosa y rápido metabolismo, al mismo tiempo que su pKa de 6.15 permite la preseparación en sales. El anillo se cierra a pH por encima de 4 (expuesto a pH fisiológico) transformándolo en un compuesto muy liposoluble facilitando su ingreso a SNC.

Efectos farmacológicos

1. **SNC:** provoca según la dosis una disminución del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de 02, protege más al cerebro de la isquemia que el diazepam pero menos que tiopental; al igual que este último no previene los incrementos en la presión intracraneal por la laringoscopia.

2. **Respiración:** deprime la respiración a dosis equipotentes, como el diazepam. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva son aun más sensibles; y la depresión es menos profunda que con el tiopental pero más prolongada, apneas transitorias se han descrito cuando la inducción anestésica es con altas dosis.

3. **Cardiovascular:** a dosis de 0.2 mg/Kg. IV, para inducción de anestesia provoca grandes incrementos en la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial al igual que con diazepam y tiopental, sin embargo el trabajo cardiaco no se ve afectado, cuando hay déficit circulatorio debe manejarse con precaución. No previene los incrementos en la frecuencia y presión arterial a consecuencia de laringoscopia.

4. **Músculo - esquelético:** inhibe la actividad neuronal internuncial espinal y no ejerce efecto a nivel de la placa neuromuscular.

Mecanismo de acción

La sedación se debe a la capacidad que posee para facilitar la acción del neurotransmisor inhibitorio GABA y su actividad relajante muscular por el neurotransmisor inhibitorio glicina, sin embargo el mecanismo a través del cual provoca amnesia no ha sido aun determinado.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente por vía oral y solo un 50% de la droga alcanza la circulación, reflejando un efecto de primer paso muy importante, se liga a proteínas en un 96-98% pero en forma independiente a su concentración

plasmática. El metabolismo es a nivel hepático por hidroxilacion, en pacientes de edad y con insuficiencia hepática su efecto se prolonga.

Su degradación forma 1 y 4 hidroximetabolitos pero de escasa potencia y duración (1 hora) en relación a sus similares, la vida media de eliminación es de 1-4 horas. Sin embargo la vida media de eliminación, volumen de distribución y aclaramiento no se ven afectados por falla renal.

Usos clínicos

Los usos son similares a sus congéneres e incluye medicación preoperatoria, inducción de la anestesia y sedación.

* **Medicación preoperatoria:** útil por su efecto ansiolítico, amnésico y sedante; tanto por vía oral como intramuscular, la vía intranasal en pediatría ha sido descrita.

* **Sedación intravenosa:** para procedimientos cortos y como complemento en la anestesia regional, en los que no se requiere analgesia (cardioversión y terapia electroconvulsiva). Se ha señalado su utilidad en las Unidades de Cuidados Intensivos en infusión continua para facilitar la ventilación mecánica.

* **Sedación paliativa:** su objetivo es el confort, puede usarse por IV en procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos: curación heridas, curetajes, etc o en la sedación en la agonía.

* **Inducción de anestesia:** provoca pérdida del conocimiento en 30-60 segundos a dosis entre 0.2 a 0.3 mg/Kg., pero no llega a ser tan rápido como el tiopental.

Farmacopatología

Rara vez se acompaña de náusea, vómito y excitación a la emergencia

Interacciones farmacológicas

El alcohol potencia su efecto, pues incrementa su absorción y favorece la depresión del SNC y, los opioides potencian su efecto sedante.

Hay reducción de los requerimientos de tiopental y de los agentes inhalatorios, cuando su uso es simultáneo.

Al contrario del diazepam los antagonistas H2 no interfieren con el metabolismo del midazolam.

NEUROLEPTOANALGESIA Y NEUROLEPTOANESTESIA

Términos introducidos por De Castro y Mundeler en 1959, se refiere a la combinación de un neuroléptico (droperidol) y un analgésico opiáceo potente (fentanilo, alfentanilo o sufentanilo) para provocar un estado de insensibilidad al dolor. La neuroleptoanalgesia se caracteriza por analgesia, ausencia de actividad motora clínicamente evidente, supresión de los reflejos autonómicos, mantenimiento de la estabilidad cardiovascular y amnesia en algunos casos.

Inicialmente fue descrita la neuroleptoanalgesia tipo I al combinar haloperidol y fenopiridina o dextro-moramida, pero más adelante los mismos DeCastro y Mundeler modificaron la técnica hasta la actualmente utilizada mediante la asociación de droperidol y fentanilo a la que denominaron neuroleptoanalgesia tipo II, más tarde en 1968 Viars y DeCastro le agregaron un relajante muscular e introdujeron la anestesia analgésica, más comúnmente denominada Neuroleptoanestesia.

El droperidol posee un metabolismo lento que va entre las 7 y 12 horas, de ahí que existe la posibilidad de acumulación, luego de dosis repetitivas.

A todas las características ya señaladas para el droperidol, se añaden las de poseer actividad adrenolitica, antiemética y antifibrilatoria.

Efectos farmacológicos

1. **SNC**: el droperidol provoca marcada tranquilización y amnesia con moderado efecto antiemético, además de todos los otros provocados por las butirofenonas. También se le atribuye propiedad anticonvulsivante. El fentanilo derivado sintético de la meperidina, es 100 veces mas potente que la morfina y provoca intensa analgesia al cabo de 5 min., su efecto analgésico dura 30 minutos, otro similar, el alfentanilo posee 1/3 a 1/5 de la potencia del fentanilo pero de comienzo mas rápido, con una duración más corta, de menor li-posolubilidad; por otro lado el sufentanilo es 5-10 veces mas potente que el fentanilo, más rápido y de menor tiempo de acción. Altas dosis de estos fármacos provocan rigidez de la musculatura torácica ("tórax leñoso"), que puede ser controlada con relajantes musculares o naloxona. Producen

TABLA 60 - I
Anestésicos intravenosos

GRUPO FARMACOLOGICO	DROGA	DOSIS IV	OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION	INDUCCION	
				P.A.M.	f.c.
Barbitúricos	Tiopental* (Pentothal)	3-5 mg/Kg	Rc	▼	▼
	Metohexital (Brevital)	1-2 mg/Kg	Rc	▼	▼
Benzodiazepinas	Diazepam* (Valium)	0.3-0.5 mg/Kg	IM, Nasal	►	►
	Lorazepam* (Ativan)	0.04-0.05 mg/Kg	IM, Or.	►	►
	Midazolam* (Dormicum)	0.15-0.3 mg/Kg	IM, Nasal	►	▲
Opiáceos	Fentanilo* (Fentanyl)	50-100 mcg/Kg	IM, IV Rq, Ep	►	▼
	Sufentanilo (Sufenta)	10-15 mcg/Kg	IV, EP, Rq	►	▼
	Alfentanilo (Alfenta)	150-250 mcg/Kg	IV	▼	▼
Arliciclohexilamina	Ketamina* (Ketalar)	1-2 mg/Kg	IM, IV, Or, Nasal, Ep	▲	▲
Imidazol	Etomidato (Amidato)	0.2-0.4 mg/Kg	IV	►	►
Alkilfenoles	Propofol* (Diprivan)	1.5-2.5 mg/Kg	IV	▼	▲

* se comercializan en Ecuador
▲ AUMENTA ▼ DISMINUYE ► NO NOTIFICA
P.A.M. : PRESION ARTERIAL MEDIA
f.c. : FRECUENCIA CARDIACA

menor liberación hormonal y de catecolarninas durante el acto quirúrgico (anestesia sin estrés). Poseen además efecto antitusígeno.

2. **Respiratorio:** el droperidol disminuye la frecuencia pero aumenta el volumen corriente, en cambio no altera la respuesta ventilatoria al C02. El fentanilo y similares reducen ambos parámetros. No existe acción aditiva entre droperidol y fentanilo.

3. **Cardiovascular:** el droperidol provoca hipotensión, por efecto bloqueador alfa-adrenérgico, y un discreto efecto depresor sobre el miocardio. El fentanilo al bloquear las respuestas al estrés contribuye a la estabilidad hemodinámica, sin embargo se señalan hipotensión y bradicardia discretas, fácilmente revertidas por atropina.

4. **Otros:** se describen alteraciones en la motili-dad intestinal, prurito por liberación de hista-mina pero menos intenso que con morfina.

Farmacopatología

Como el droperidol es un antagonista de la dopamina, permite la aparición de reacciones extrapirami-dales en el 1% de los pacientes, las que pueden ser controladas mediante el uso de difenhidramina, debido a esto no debe ser utilizada en pacientes con enfermedad de Parkinson, posee utilidad especial para el tratamiento del escalofrío posthipotermia.

Uso clínico

Actualmente la combinación droperidol y fentanilo en la misma forma farmacéutica no se comercializa, sin embargo es útil conocer esta asociación por su importancia académica.

COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS

El utilizar un solo agente inductor puede provocar un tiempo mayor de inducción y una alta incidencia de efectos indeseables, es por esto que la combinación de drogas (aprovechando la interacción farmacológica), hipnótico sedantes y analgésicos opioides es altamente beneficiosa. Otra combinación posible es ketamina y midazolam, pues con ésta ultima se controlan los sueños vividos a la emergencia (tabla 60-1).

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un nuevo fármaco que se utiliza en los diferentes momentos de la anestesia tanto en pacientes graves, adultos o en pediatría; es un D-enantiómero de la medetomidina (un compuesto para uso veterinario). Con un alto grado de especificidad para el receptor alfa 2 en comparación con la clonidina (α_2/α_1, 200:1). Pertenecen a la subclase imidazoles de agonistas del receptor α_2.

Los agonistas alfa 2 producen sedación, hipnosis y ansiolisis, el mecanismo de tal acción no está muy claro. Se ha planteado que el efecto sedante es similar al generado por las vías de las etapas no REM del sueño fisiológico; lo cual les diferencia de los sedantes convencionales que siguen vías GABAérgicas. El sistema noradrenérgico estaría relacionado con la modulación cognitiva activa del despertar.

Los receptores alfa 2 presinápticos se localizan en el Sistema Nervioso Central (SNC): en el locus ceruleus y en la sustancia gelatinosa; inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina y sustancia P. Se han asociado con efectos hipnóticos, analgésicos, sedantes, bradicardia e hipotensión. Usado como coadyuvante de la anestesia, provee protección neurovegetativa, ansiolisis, disminuye el uso de analgésicos en el dolor quirúrgico postoperatorio, sedación con preservación de la memoria, supresión del temblor postoperatorio.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ASTUDILLO W etal. Medicina Paliativa 59 ed. pp 302, Pamplona- España, 2008

ALONSO-HERNANDEZ P y DIAZ JARA L. Fármacos de uso frecuente en Anestesiología y reanimación. Ed You&Us, Tres Cantos, Madrid 2005.

COETZEE JF, COETZER M, Propofol in paediatric anaesthesia. Current Opinión in Anesthesiology 16: 258-290. 2003.

HARRIS CE. GROUNDS, R.M., MURAY, A.M., et al. propofol for long-term sedation in the intensive care unit. Anesthesia. 45: 366-372, 1990

LUKATCH, H.S. and MACLVER, M.B. Synaptic mecha-sism of thiopental - induced alterations in synch-ronized cortical activity. Anesthesiology 84:1425, 1996 MILLER, R.D. Anestesia Ediciones Doyma, Ira. Edición; Barcelona. Volumen 1, 23:695-744, 1988.

REVES. J.G. Comparative Pharmacology of intravenous Anaesthesic Induction Drugs. Review Course Lectures. International Research Society Anaesthesia. 41 (Supl): 9-16,1986

SISTAC BALLARIN JM: Manual de Medicina Perioperatoria, pp 355. Madrid, 2008

STANSKI, D.R. SAFER, S.L. New Intravenous Anesthetics. ASA. Annual Refresher COURSE Lectures. 274:1-6. 1990

STOELTING, R.K. Pharmacology and Physiology in Anesthesic Practice. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 4: 103-116. 5:117-133. 6:134-147, 1987

WENDELL, O.E. et. Al. Comparison of the affects of eto-midato, propofol and thipental respiratory esistan-ce after tracheal intubations. Anesthesiology. 84:1307, 1996

WHITE, P.F. Clinical use of newer intravenous induction drugs. International Anesthesia Research Society. Review Course Lectures: 105-112, 1988.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 61

ALCOHOL

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

Se trata del fármaco más antiguo, quizá el primero conocido y utilizado por el hombre. Aun en las referencias bíblicas se sabe que David cultivó viñedos y fermentó la fruta para extraer vino, desde luego no sólo se utilizó para embriagar al hombre, constituyó durante largo tiempo un fármaco con multitud de usos, a punto de considerarse "remedio para todas las enfermedades ", esto explica el origen de la palabra wisky que significa "agua de la vida ". Su utilidad clínica es hoy bastante restringida pero mantiene notable importancia al haberse constituido en una droga de carácter social con más alto consumo en el mundo, responsable de enorme cantidad de problemas tanto de orden social como individual por su toxicidad aguda y crónica. Es tan elevado el consumo de bebidas alcohólicas que en el Ecuador desde hace varias décadas hasta la fecha se produce y consume más alcohol que leche. En Europa el consumo promedio es de 10 litros per cápita por año.

ORÍGEN Y QUÍMICA

El etanol o simplemente alcohol se obtiene por fermentación de azúcar por las levaduras. Desde tiempos inmemoriales, prácticamente cada uno de los jugos de frutas ha sido sometido a fermentación para la obtención de bebidas alcohólicas de distinto grado: la cerveza se obtiene por fermentación de la malta (obtenida de la cebada) por una levadura especifica, el Sacharomyces cerevisiae, contiene alrededor de 5% de alcohol volumen por volumen v/v; el wisky comúnmente contiene 40% de alcohol, utiliza cereales especialmente cebada para la fermentación y se somete a un proceso de añejamiento almacenándolo en barricas de roble. Los vinos oscilan entre 10 y 15% en su contenido de alcohol, son productos de la fermentación del jugo de uva; las sidras contienen entre 5 y 9% de alcohol y se producen por fermentación de jugos de frutas como cacao, peras, manzanas; los aguardiente? bebidas de consumo popular en nuestro país, tienen alto contenido alcohólico, entre 40 y 60% y se obtienen por fermentación del jugo de la caña de azúcar.

En condiciones de rutina, una medida para beber tiene entre 6-14 gramos de etanol (10 ml)y se considera como una unidad que suele dar concentraciones plasmáticas de 40mg/100ml, como, para producir mínimo efecto farmacológico. A objeto de no causar daño para la salud, los bebedores no deben pasar de 21 unidades/semana y 14, entre hombres y mujeres respectivamente.

Propiedades farmacológicas

1. Sobre el SNC. El alcohol es un depresor progresivo de este sistema, a pesar de que el "vulgo" consume alcohol para estimularse. Puede clasificarse como un sedante del tipo de los barbitúricos, acción que, conforme se incrementan las dosis avanza a la hipnosis, la anestesia, el coma y la muerte. El efecto inicial del alcohol es la depresión de los sistemas inhibitorios de la formación reticular, por ello, el inicio de una "borrachera" se expresa a través de la deshinhibición cortical con locuacidad, conducta menos autocon-trolada, más expresiva y social.

Un consumidor social de alcohol se presenta eufórico, ve al mundo y sus conflictos como de color de rosa y es, principalmente este efecto, la razón clave para que haya alcanzado tanta popularidad. La capacidad humana se diferencia de la capacidad animal por la posibilidad de bloquear los instintos y las emociones violentas; estas inhibiciones a su vez, son alteradas por el alcohol y es la liberación de dichas inhibiciones la que regula el comportamiento social del bebedor. Nadie por cierto tiene ínfulas de beodo, sin embargo, la serie de limitaciones y restricciones de comportamiento que impone la vida familiar y social son estímulos permanentes para buscar una salida "decente" a los conflictos, el hombre busca la "bebida" para disipar su angustia interior, para exteriorizar rencores, para saborear la felicidad que le es esquiva comúnmente, para mostrarse desvergonzado, juicioso o atrevido, para tener espacio y tiempo en el cual no percibe distancias y se iguala a los demás, o simplemente para "pasar el tiempo".

Por otro lado el alcohol disminuye la agudeza visual, produce incoordinación muscular de grado variable de acuerdo a la cantidad ingerida, prolonga el tiempo de respuesta a los distintos estímulos sensoper-ceptivos; las capacidades ideativa y asociativa se perturban, aparece torpeza expresiva y motora: todas estas características inhabilitan a un sujeto embriagado a conducir automóviles, de modo que alco-holemias superiores a 20 mg/100 mi aumentan el riesgo de accidente, (tabla 61.1)

Conforme aumentan las concentraciones plasmáticas de alcohol, disminuye la capacidad de ideación, hay dificultad para articular las palabras, torpeza sicomotora, sopor, coma y muerte por depresión bulbo protuberancial.

En animales de experimentación el alcohol suprime las convulsiones producidas por pen-tilentetrazol, en el hombre retarda el ritmo de las ondas cerebrales del E.E.G.; inicialmente estimula la respiración pero luego la inhibe y en altas concentraciones la paraliza. Aumenta el umbral de percepción del dolor.

2. Cardiovasculares.- El enrojecimiento y la sensación de calor que muestra todo bebedor de alcohol es producto de la vasodilatación cu tánea inducida por la droga, dicha vasodilata ción se opone a la vasoconstricción que ocurre cuando un sujeto se expone al frío, de modo que el sujeto embriagado ha debilitado sus reacciones compensadoras cuando se expone al frío, recuérdese que en 1786, Patunkin, pri mer Ministro de Rusia en épocas de la empe ratriz Catalina invitó a beber a los labriegos quienes comieron y bebieron opíparamente, la noche estuvo seguida de un helado amanecer a consecuencia del cual fallecieron 16.000 de los labriegos agasajados. La vasodilatación se pro duce tanto por acción directa vascular como por depresión del centro vasomotor.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que en bebedores de cantidades bajas de alcohol (5-20 g/día) o medianos (20-30 g/día) disminuye la incidencia de angina, infarto y arteriopátía periférica; acción cardioprotecto-ra del alcohol que se debería a incremento de HDL2, HDL3, disminución de fibrinógeno e inhibición de la actividad plaquetaria.

La ingestión de 30-60 mi de whisky aumenta en 10 mm la presión arterial con ligera aceleración del pulso y el gasto cardíaco, pero este efecto es de corta duración. Parece tener ligero efecto dilatador de las coronarias.

El uso crónico y en altas cantidades lleva a cardiomiopatía y arritmias, así como predispone a la hipertensión y el shock.

3. Aparato digestivo.- El alcohol produce au mento de la secreción gástrica tanto por esti mulación sicológica como por vía refleja y liberación de histamina, esta secreción es rica en ácido y pobre en pepsina, por esta razón se recomienda abstención de bebidas alcohólicas a los enfermos ulcerosos. El alcoholismo no es causa de la enfermedad ulcerosa pero aumenta su incidencia, agrava su evolución y en sociedad con el Helicobacter pylori, retrasa su curación. Puede presentarse estreñimiento no por efecto directo del alcohol sino por ingestión de escasa cantidad de alimentos o diarrea, como consecuencia de mala absorción, tanto porque el etanol afecta la estructu-

TABLA 61– I

Relación entre alcoholemia y efectos en el S.N.C.

Alcoholemia (mg/100 ml)	Efectos en el S.N.C.
20 – 30	Locuacidad, ligera incoordinación motora
40 – 50	Disminución de la capacidad de percepción, euforia, agresividad
60 – 75	Prolongación del tiempo de reacción,somnolencia, torpeza expresiva
150	Deterioro sicomotor, afectación de la coordinación cognitiva y motora
170 - 300	Confusión
250 - 350	Estupor
350 - 450	Coma
> 450	Muerte

ra (velllosidades aplanadas) y función del intestino, cuanto porque lleva a serios déficits vitamínicos que deben restituirse.

La ingesta crónica de alcohol lleva irremediablemente a hepatitis inicial y cirrosis terminal, defectos que se muestran más acusados y graves en alcohólicos desnutridos que en los bien alimentados, sin que por ello estos últimos estén exentos del trastorno. El acetaldehido, principal metabolito del alcohol, es el principal responsable de este trastorno, inhibe a una gama amplia de enzimas entre las que cuentan aquellas que oxidan las grasas, material que se deposita en el tejido hepático, además, produce depleción de piridoxina, vitamina A, zinc a más de una serie de modificaciones mitocon-driales y membranarias que llevan a fibrosis primero y necrosis luego del tejido, para constituir el tejido cirrótico. Los alcohólicos inveterados tienen alto riesgo de presentar páricreatitis aguda y los que se recuperan, suelen hacer episodios de pancreatitis crónica.

4. Riñon.- Por inhibición de la hormona antidiurética el alcohol bloquea la resorción tubular de agua e incrementa el volumen de orina, considérese por otro lado que al ingerir bebidas alcohólicas casi siempre se ingieren grandes cantidades de líquidos.

Efectos endocrinos.- Incrementa la concentración plasmática de cortisona tanto porque favorece la expulsión desde corteza suprarrenal cuanto porque disminuye el metabolismo hepático. Inhibe la secreción de oxitoci-na y de hormona antidiurética, pero este último efecto suele producir tolerancia. Suele disminuir la concentración de testosterona y aumentar la de estradiol.

Funciones sexuales.- Si bien se considera al alcohol como una droga afrodisíaca, la conducta del ebrio en relación al comportamiento sexual es variable y depende de la cantidad ingerida: unos son agresivos, otros se deprimen totalmente; conforme aumenta la concentración plasmática o el tiempo de consumo, en el hombre hay tendencia a la impotencia, disminución o retiro del orgasmo, mayor latencia eyaculatoria; los bebedores crónicos son a menudo impotentes, tienen grados de feminización asociada a disminución en la síntesis hepática de testosterona. En la mujer se produce disminución de la libido y de la lubricación vaginal. Shakespeare observaba sobre los efectos del alcohol: "Produce nariz colorada, sueño y orina. Despierta y aplaca la lujuria, provoca el deseo y dificulta la ejecución".

Mecanismo de acción

En siendo un fármaco depresor del SNC el alcohol debe romper el equilibrio inhibición/excitación controlado por sistemas de neurotransmisión cerebral, y esto ocurrirá por desmedro de la influencia estimuladora o por incremento de la inhibición; ni lo uno ni lo otro se ha probado de modo fehaciente, pero hay importantes aproximaciones que pasamos a revisar. El sistema gabaérgico es el de mayor influencia inhibitoria que existe en el encéfalo, el receptor $GABA_A$ está relacionado con el ionóforo de Cl^- y sobre el etanol tiene fuerte influencia, es así que el antagonista llamado bicuculina inhibe la acción sedante del alcohol, en cambio el ago-

nista muscimol reproduce varias de sus acciones. El alcohol refuerza la acción del GABA en forma similar a lo que ocurre con benzodiacepinas. Actuando sobre este receptor el alcohol ejerce acción sedante, ansiolítica, tolerancia, dependencia, autoadministración y coordinación motora.

Hay relación con la inhibición del alcohol de receptores NMDA, mismos que están comprometidos con desarrollo de tolerancia, dependencia y el sindrome de retirada. La reacción de gratificación que produce el alcohol está mediada en parte por la activación indirecta de los receptores cannabinoideos CB_1 que lleva a un aumento de la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica.

Farmacocinética

a) **Absorción.-** Es una substancia que se absorbe fácilmente por todas las vías, pues tiene una molécula pequeña y muy poco polar. Sólo a través de la piel intacta no puede absorberse. Por vía digestiva el 20% se absorbe en el estómago y el 80% en el intestino delgado, una fracción importante es aclarada por efecto de primer paso y la presencia de alimentos en el estómago retardan la absorción.

b) **Distribución.-** Desde la sangre el alcohol escapa hacia todos los tejidos y lo hace con relativa facilidad, su concentración en los tejidos es directamente proporcional al contenido acuoso e inversamente a la riqueza en lípidos; llega al cerebro donde las concentraciones son parecidas a las de la sangre, atraviesa la placenta y se incorpora a la circulación fetal pero hace daño al feto sobre todo con consumo crónico.

c) Metabolismo,- El primer paso en la metabolización del alcohol se realiza a nivel del hígado y consiste en oxidarlo hasta acetaldehido por intervención de la enzima deshidrogenasa alcohólica con participación de la coenzima NAD (dinucleótido de nicotinamida).

El acetaldehido, igualmente en el hígado es convertido en ácido acético con participación de la enzima aldehidodehidrogenasa. El acetato que resulta de esta reacción es finalmente metabolizado en varios órganos periféricos.

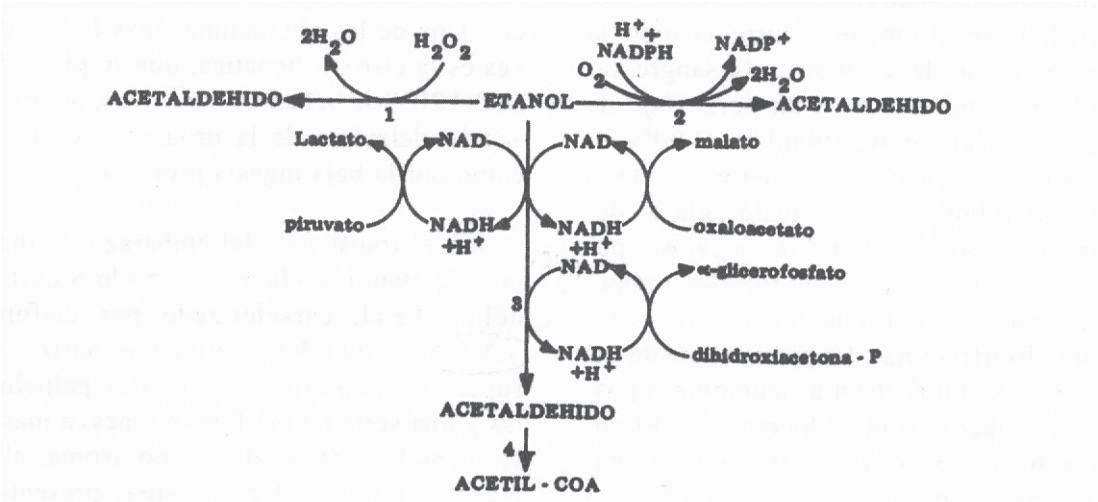
Existen otras vías de degradación del alcohol que lo inactívan en cuantías insignificantes y otra pequeña porción se metaboli-za a glucuronato o sulfato de etilo. El 95% del alcohol que ingiere un sujeto sigue la vía del acetaldehido, principal sustrato que produce hepatoxicidad. (Fig. 61.1).

d) Eliminación.- La mayor parte del alcohol sale del organismo metabolizado, apenas el 5% escapa en forma íntegra, si bien se eli mina a través del sudor, la bilis, las heces y aún las lágrimas, la mayor parte sale por los pulmones y la orina; sin embargo, las concentraciones de alcohol en el aire expi rado y en la orina son bajas, en el primero corresponde apenas al 0.05% y en la orina es de 1.3 veces la correspondiente de la sangre, de modo que el afán de apresurar la recuperación de un intoxicado mediante diuréticos o medidas que produzcan mayor ventilación pulmonar generalmente fraca san.

Usos clínicos

Actualmente las aplicaciones del alcohol son principalmente externas: se trata de un buen desinfectante de la piel, no sólo por ser sumamente barato sino bacteriológicamente potente, con este objeto se utiliza en concentraciones de 70%. Las fricciones externas sirven para disminuir la temperatura corporal, y en pacientes encamados para prevenir las úlceras de decúbito. Se utiliza como vehículo en múltiples preparaciones farmacéuticas y en los linimentos por su actividad rubefaciente. Para aliviar dolores intensos y duraderos o espasmos musculares por afección de raices motoras se inyecta etanol deshidratado en la proximidad de los nervios comprometidos.

En muchos lugares las bebidas alcohólicas, especialmente vinos, se han incorporado a la dieta diaria, si bien actúa como estomáquico para mejorar el apetito y la digestión y además, provee cerca de 7 calorías por gramo, de modo que es un alimento energético, tiene el inconveniente de ser tóxico si se ingiere a largo plazo o en exceso. Su oxidación es constante y no se adapta a las necesidades orgánicas y, finalmente, los tejidos no pueden concentrarlo como ocurre con las grasas o proteínas.



61.1 Metabolismo del alcohol por cuatro vías enzimáticas: 1. oxidación por catalasa, 2. oxidación microsonal, 3. alcohol dehidrogenasa 4. aldehido dehidrogenasa.

INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA

1. **Tolerancia, hábito y dependencia.** El alcohol es capaz de desarrollar tolerancia más a sus efectos conductuales que a sus acciones farmacológicas de tipo general, ella no es tan intensa como en el caso de la morfina; en efecto, el bebedor crónico ingiere hasta tres veces la cantidad de alcohol que un sujeto no acostumbrado, sin mostrar embriaguez. El mecanismo de la tolerancia no se conoce y está asociada con la tolerancia a varios anestésicos generales. Al comienzo se desarrolla dependencia síquica, pues la búsqueda del estado de elación que produce, llega en algunos sujetos a transformarse en necesidad sicológica, más tarde se desarrolla dependencia física que lleva al típico síndrome de abstinencia o privación ocurre unas 8 horas luego de la última ingesta y se manifiesta por temblor, fiebre y sudoración. Dura unas 24 horas y puede evolucionar en los siguiente días al estado más grave, el denominado **deiirium tremens** en el cual, aparece un estado de sicosis caracterizada por alucinaciones visuales, táctiles, olfatorias, a veces precedida de convulsiones epileptiformes de tipo gran mal, hiperreflexiva, náusea y vómito acentuados, agresividad, sudoración, taquicardia, fiebre, en algunos casos se produce la muerte.

   La base neurobiológica de la dependencia al alcohol no se ha establecido y es probable que varios sistema se encuentren comprometidos; los estudios más recientes implican al sistema dopaminérgico del núcleo acumbens, mismo que es responsable del control motivacional que retrocircuita actividades de gratificación como alimento y sexo, además, el receptor CB1 para marihuana está inmerso en la ingesta de alimentos y su activación libera do-pamina en el núcleo acumbens y el sistema mesolímbico, por lo que se cree que el sistema endocannabinoideo está inmerso en la génesis de dependencia al alcohol. Sobre la predisposición genética para esta enfermedad, probada en ratones, no tiene basamento confirmatorio en humanos.

2. **Intoxicación aguda.-** Es la denominada ebriedad, generalmente ocurre cuando la concentración de alcohol en la sangre su perados 80mg/100ml en un porcentaje de sujetos (30%) 150mg/100ml en el 90%, el coma ocurre con 400 y la muerte con 500 o más mg/100ml. La sintomatología es de masiado conocida: piel fria, pegajosa, pu pilas dilatadas, respiración ruidosa, tempe ratura baja, incoordinación motora mani fiesta, disartria total. La persistencia de es ta sintomatología lleva a neumonía hipostática e hipertensión endocraneana. El co ma, si bien es poco frecuente puede presen tarse y la muerte, más rara aún, puede ocu rrir cuando el estado de inconsciencia dura largas horas, sobreviene un traumatismo o infección, o el sujeto se expone al frío.

   El tratamiento casi siempre consiste en reposo hasta permitir que el organismo del intoxicado metabolice el alcohol, un par de tasas de café bastante concentrado actuarán como coadyu-

TABLA 61 - II

DROGAS USADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	PRESENTACIÓN
Acamprosato (Aotal) (Campral)	Or. 666mg tres veces / día	Tab. 333 mg
Calcio carbimida (Dipsan)	Or. 50-100 mg c/12h	Tab. 50 y 150 mg
Disulfiran (Antabus)	Or. 500mg/d inicio 250 mg/d mantenimiento	Tab. 250 mg
Malmefeno (Revex)	I.V. 100 mcg/vez	Amp. 100 mcg/ 1ml 1000 mcg/ 2ml
Naltrexona (Revia) (Vivitrol)	Or. 50 mg/día IM. 380 mg. mensualmente	Tab. 50 mg Vials 380 mg
Tiapride (Tiapridal)	Or. 300 mg/día	Tab. 50 mg

vante útil. En pocos casos puede requerirse lavado gástrico, uso de cafeína intravenosa, oxígeno y las otras medidas que se describen en el tratamiento de la intoxicación barbitúrica aguda. (Cap. 62). Algunos sujetos pueden requerir administración IV de tiamina y glucosa, que previene la encefalopatía de Wernicke; en otros casos se puede manejar lorazepam o haloperidol según demanda.

3. **Intoxicación crónica.-** El alcohol produce en el sujeto habituado dos actitudes conductuales que llevan a esta intoxicación: incapacidad de abstenerse, esto es, una compulsión interna que lleva al sujeto a se guir bebiendo no obstante intuir que esto significa grave riesgo para sus interrelaciones familiares, sociales, incluso para su sa lud e incapacidad de detenerse cuando ha iniciado la ingestión de pequeñas cantida des de alcohol. El alcoholismo es una en fermedad progresiva que disminuye el ta maño del encéfalo por pérdida de sustancia blanca y gris , lleva a déficit del funciona miento cognitivo, disminución del pensa miento y suele ocurrir hasta en el 10% de bebedores.

La malnutrición con dietas pobres en vitaminas y proteínas es el rasgo común de los alcohólicos crónicos, esto lleva a déficit de ácido fólico, pelagra, polineuritis, síndrome de Wernicke y sicosis de Korsakoff, los tres últimos trastornos se deben a déficit de tiamina y ceden en buena medida a su administración. Igual ocurre con el beriberi cardíaco. Una de las alteraciones más frecuentes y graves es la cirrosis hepática, que se presenta en cerca del 20% de bebedores crónicos, ocurre tanto por acción deletérea de la droga sobre el hepatocito como por la baja ingesta proteica.

En el transcurso del embarazo, la ingesta crónica de etanol produce el llamado Síndrome Alcohólico Fetal, caracterizado por disfunción del SNC, lentitud del crecimiento, nariz corta, labio superior hipoplásico, hendiduras palpebrales cortas y una serie de malformaciones, a más de retraso mental. Si tal sindrome no asoma, el niño expuesto intraútero al etanol suele presentar un menor índice de inteligencia que los otros niños, hiperactividad, déficit de la atención y es posible que al llegar a adulto tenga mayor tendencia al abuso de alcohol. La acción teratógena se debe tanto al alcohol cuanto al metabolito acetaldehido.

El tratamiento del alcoholismo crónico incluye sicoterapia, terapia ocupacional, terapia ofrecida por la Sociedad de Alcohólicos Anónimos, específicamente en sujetos que se dan cuenta de su enfermedad y desean corregirla. En el tratamiento medicamentoso se utilizan 3 drogas: **Disulfirán, naltrexona y acamprosato.**

El disulfirán (Antabus), es una sustancia capaz de inactivar enzimas con grupos sulfidrilo, una de ellas la

acetaldehido dehidrogenasa, vía por la cual las concentraciones de acetaldehido aumentan en el plasma de los alcohólicos que la ingieren produciendo un cuadro tóxico conocido como **"síndrome del acetaldehido"** que se caracteriza entre otros síntomas por: notable rubor de la cara con gran sensación de calor, nauseas y vómitos copiosos, sensación pulsátil de la cabeza, somnolencia, dolor torácico, disnea, vértigo desasosiego, hipotensión, visión borrosa, confusión mental. Concluidos estos síntomas que duran por un par de horas, el paciente duerme por largas horas; pero como la inactivación de la enzima es irreversible, la ingesta de alcohol aún varios días depués de la ingesta de disulfirán, igual que ocurre con el metronidazol, despertará el síndrome tóxico mencionado.

Se administra previa aceptación del paciente, no de manera subrepticia, 0.5 g de disulfirán diariamente durante 4 ó 5 días, luego el sujeto ingiere una pequeña cantidad de alcohol, la reacción se presenta a los 20 minutos y dura cerca de una hora. La administración de la droga debe continuar por largo tiempo, la efectividad de su acción está dada por el temor del sujeto a la reacción. Se contraindica en cardiópatas, enfermos coronarios, insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia.

El síndrome de abstinencia puede aliviarse con administración de **clonidina** benzodiacepinas y propranolol

Naltrexona es un antagonista de morfina que bloquea la activación dopaminérgica producida por el alcohol en el sistema mesolímbico, además reduce la ingestión y ansia de alcohol manteniendo por más tiempo la abstinencia a la sustancia (capítulo 63).

Acamprosato es un débil antagonista del receptor NMDA que disminuye la ingesta de alcohol y prolonga los días de abstinencia, trabaja con un mecanismo neurobiológico desconocido y da mejores resultados si se asocia a disulfirán. (tabla 61-II).

METANOL

Es un producto de síntesis o se obtiene por destilación de la madera, tiene interés puramente toxicoló-gico, la intoxicación ocurre en forma accidental o cuando ebrios desesperados quieren sustituir al eta-nol. Se metaboliza lo mismo que el alcohol etílico por oxidación, para convertirse en formaldehido y ácido fórmico, pero la oxidación es siete veces más lenta que la del etanol. A diferencia del etanol, con el alcohol metílico la embriaguez no constituye el rasgo predominante y se da un período de latencia entre 8 a 36 horas para que asomen los primeros síntomas de intoxicación: cefalea intensa, vértigo, vómitos, abdominalgia tipo cólico, disnea, inquietud motora, ceguera que es uno de los signos característicos y generalmente irreversible, extremidades frías y ocasionalmente diarrea. Quejarse de trastornos visuales con un sensorio relativamente claro, sugiere envenenamiento por metanol. Puede haber inquietud, delirio y alucinaciones hasta llegar al coma y la muerte, esta se produce por apnea con opistótonos y convulsiones. El trastorno metabólico clave es la acidosis y la ceguera que precede a la muerte, parece producirse por el formaldehido.

El tratamiento de la intoxicación por metanol debe instaurarse rápidamente, si la ingestión fue temprana puede administrarse pectina para bloquear la absorción gástrica de cantidades adicionales, la acidosis se corrige con la administración de bicarbonato de sodio, es necesario mantener un balance adecuado de agua y electrolitos, debe administrarse potasio, a veces puede administrarse etanol para retardar la oxidación del metanol, suele darse en solución al 10% por infusión endovenosa. La rigidez e hipocinesia se alivian con levodopa y finalmente puede recurrirse a he-modiálisis o diálisis peritoneal para acelerar la eliminación del metanol. Mantener la respiración es condición primordial.

El **Isopropanol** es otro alcohol alifático que produce intoxicación semejante pero más peligrosa que el etanol cuando se lo ingiere en preparados de lociones para frotarse las manos o descongelantes, la causa de muerte es la cetoacidosis y el tratamiento es la hemodiálisis.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ANTON RF et al. Cambined pharmacotherapies and beha vioral interventions for alcohol dependence. JAMA 295: 2003, 2006.

BECKER, CE.: Methanol poisoning. J. Emerg Med. 2:47, 1983.

BRIEN, J.F., and LOOMIS, C.V.: Aldehyde dehydrogenase inhibitors as alcohol-sensitizing drugs: a pharmacological perspective. Trends Pharmacol Sci. 6:477, 1985.

HARPER C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage Curr Opin Pharmacol 5:73,2005.

LEE, N.M., and SMITH, A.S.: Ethanol. In: Toxicology of CNS depressantes. Ho IK (editor) CRC Press, 1986.

NUTT, D.J. and PETERS T.J. Alcohol: the drug British Med. Boíl. 50:5, 1994.

LIEBER,CS.: Alcohol and fthe liver: metabolism and its role in hepatic and extrahepatic diseases. Mt. Sinai. J. Med, 61:5,2000.

MECHOULAM, R., and PARKER, L.: Cannabis and alcohol, a cióse friendship. TIPS, 24(6): 231, 2003

MELENDEZ RI, Kalivas PW. Last cali for adenosine transporters. Nat Neurosci 7:795, 2004.

PETERS, D.H. and FAULDS, D. Tiapride: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. Drugs: 47:1010, 1994.

RACZJ., et al.: A critical role for the cannabinoid CB1 receptors in alcohol dependence and stress sti-mulated athanol drinking. J. Neurosci, 23:2453, 2003.

SAMANIEGO, E. Farmaconocividad en el Embarazo y la Lactancia. Ed. Casa de la Cultura. Quito, 1996.

TICKU, M.K., and KULKARN1, S.K.: Molecular interactions of ethanol with GABAergic system and potential of Ro-15-4513 as an ethanol antagonist. Pharmacol. Biochem Behav. 30:501, 1988.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 62

HIPNOSEDANTES

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La sedación es un estado de decremento en la actividad sicofísica espontánea del sujeto; los fármacos que la producen se designan como sedantes. Hipnóticos son los fármacos que producen sueño bastante parecido al fisiológico. Los hipnosedantes son sustancias que producen sedación e hipnosis según las dosis a las que se administran, son fármacos depresores generales del SNC, no selectivos; en efecto, luego de pasar por la sedación e hipnosis las dosis más altas producen anestesia general y las dosis tóxicas llevan a coma y muerte por insuficiencia cardioventilatoria. Las dos aplicaciones clínicas que tienen este grupo de fármacos más las condiciones sociales del hombre actual, inmerso en una atmósfera de inseguridad, angustia y necesidad han hecho de los hipnosedantes las sustancias de mayor uso en todo el mundo.

La evolución medicamentosa en el tratamiento de estas dos entidades: angustia e insomnio, es a la vez espectacular y especiante. Entre la milenaria morfina y los derivados pirazolopiramidínicos hay una historia extensa de frustraciones y conquistas; desde luego, avanzamos a un porvenir de insospechadas satisfacciones en el cual, la geneterapia, no estará ausente.

En las tres décadas que siguieron a la mitad del siglo pasado, los barbitúricos coparon en ventas y utilidad clínica, a comienzos de este milenio, solo ocupan estrechas esquinas de las estanterías de las farmacias; las benzodiazepinas los arrasaron y han dominado los últimos 20 años, pero empiezan a dejar sitio a los derivados de piridina y pirro lonas, y agonistas parciales de receptores serotonérgicos. Todos estos saltos académicos se explican por la explosión técnico-científica que estamos viviendo, de modo que hoy, escarbar en la confidencia molecular de los procesos y arrancar desde allí al diseño de las terapias razonadas, es regla e imperativo terapéuticos.

Sueño e insomnio.

El sueño es un estado fisiológico reversible de pérdida de la conciencia con significativa disminución de la actividad motora y la capacidad de respuesta que permite al organismo el rejuvenecimiento de sus funciones. Se considera al sueño integrado por dos fases:

a.- Fase de sueño No REM (movimientos oculares

rápidos) que ocupa el 75% de la duración total del sueño, tiene cuatro etapas:

1. Ligera, la más breve de todas presenta somnolencia descendente, ocupa 5% del sueño total.

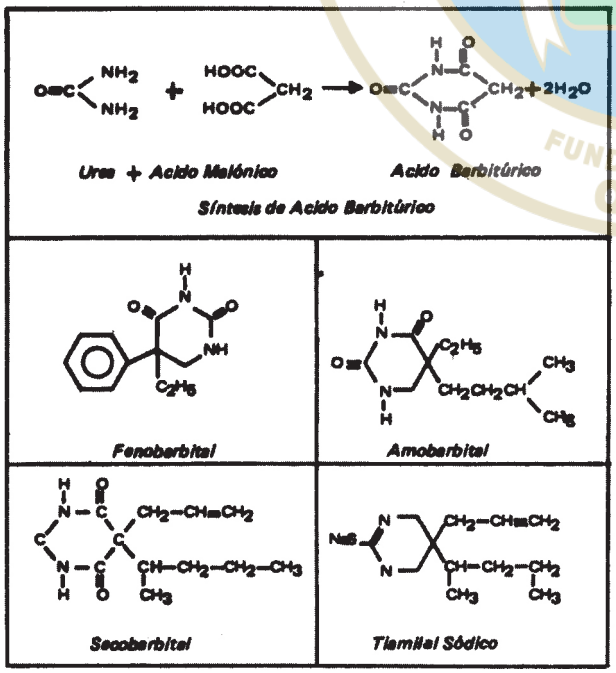
2. Estado de sueño superficial que ocupa el 50% del total del sueño, predominan las ondas a y es de poca profundidad.

3. y 4, son las etapas de ondas lentas o sueño delta, caracterizadas por sueño profundo, período propicio para el sonambulismo y los terrores nocturnos.

b.- Fase de sueño REM que dura el 20% del total, en ella se producen los sueños más fáciles de recordar.

Normalmente hay ciclización entre fases no REM y REM, pero prevalece el REM que se repite de 4 a 6 veces por noche.

El **insomnio** puede definirse como un trastorno del patrón normal del sueño que afecta a un individuo, ya por latencia prolongada (algo más de una hora), duración disminuida (menos de cinco horas), numerosos despertares nocturnos (más de tres) o despertar abrupto en la madrugada sin conciliación posterior. El insomnio trae consecuencias en la salud individual: fatiga, somnolencia, dificultad para el desempeño sicomotor, irritabilidad, mayor riesgo de accidentes, consumo de alcohol o sicodrogas; es más frecuente en mujeres, viejos, ejecutivos, obreros de la industria, sujetos con conflictos sicosocia-les o familiares. Se calcula que 10% de ancianos, 17% de franceses, 28% de japoneses uno de cada siete americanos adolecen del trastorno y, el coste en USA llega a 107 billones de dólares por año.



62.1 Formación del ácido barbitúrico y estructura química de sustancias barbitúricas

El insomnio crónico está asociado con disrregulación del sistema inmune y liberación de citokinas proinflamatorias (IL-6, TNFa) así como depleción de serotonina cerebral. Actualmente no se considera un síntoma de una enfermedad médica o siquiátrica sino una condición que contribuye a la severidad de ellos.

Para enfrentar y favorecer el tratamiento, de acuerdo a la duración, el insomnio se clasifica en tres tipos:

a. Transitorio, si no se presenta sino en tres días, ocurre en sujetos normales que cambian de huso horario, que se alejan de su sitio habi tual, pueden no requerir ningún tratamiento.

b. Corta duración, hasta por tres semanas, co rresponde a sujetos normales que viven en si tuación de apremio económico, familiar, so cial o de trabajo.

c. Larga duración, meses o años, se presenta en trastornos siquiátricos, dependencia a sicofár-macos, enfermedades como diabetes, hiperti-roidismo y otras.

El enfoque medicamentoso del insomnio se basa en la administración racional de hipnóticos, se considera que el hipnótico ideal debe reunir las siguientes condiciones:

Mantener la arquitectura del sueño
Dar una inducción rápida.
Mantener el sueño por 8 horas
Evitar despertares
No afectar al día siguiente las funciones sico-motoras
No producir tolerancia ni adicción
Tener coste bajo.

Tabla 62-I
Indicadores cinéticos de fármacos hipnóticos

Nombres	Tiempo inicio acción (minutos)	$t_{1/2}$ (horas)	Biodisp. oral. (%)	Ligadura a proteínas (%)	Vol. Dist. L/Kg
Fenobarbital	40-70	100	150	50	0.54
Flunitrazepam	60-120	16-26	40	80	—
Lorazepam	15-40	8-24	93	91	1.3
Midazolam	20-40	2-4	44	98	1.1
Triazolam	15-30	2-5	—	89	—
Zaleplon	15-30	1	30	60	1.3
Zolpidem	20-40	2	70	92	0.68
Ramelteon	20	6	2	80	1.5
Eszopiclona	30-50	6	60	55	—

CLASIFICACIÓN

Consideramos tres grupos:
1. Benzodiazepinas, se estudian en el capítulo 70
2. Barbitúricos.
3. Sustancias no benzodiazepínicas no barbitúficas.

BARBITÚRICOS

* Fenobarbital
* Secobarbital
* Amobarbital
* Tiopental
* Tiamilal

En una época tuvieron formidable acogida para inducir sueño, pero la menor toxicidad y mejores ventajas farmacocinéticas que ofrecen las benzodiazepinas prácticamente ha inutilizado a barbitúricos en este campo, la vigencia de aquellos se mantiene en calidad de anticonvulsivantes y anestésicos generales.

El origen de los barbitúricos se remonta al año 1864, cuando el joven investigador Adolfo von Baeyer (29 años), sintetizó el ácido barbitúrico por con densación del ácido malónico con úrea, desde luego su nuevo compuesto no tenía nombre y como el día que lo descubrió fue el de Santa Bárbara, unió éste con úrea y resultó "barbitúrico".

Química

Todos los fármacos de este grupo derivan del ácido barbitúrico.

Las sustituciones en el C5 de la molécula y en el NI dan lugar a los distintos barbitúricos, así: el ácido feniletilbarbitúrico es el fenobarbital. Si en lugar de O en el C2 existe S se forman los llamados tiobarbitúri-cos como el tiamilal. (Ver fórmulas respectivas). Nótese que el ácido barbitúrico no tiene función química acida, es más, sus soluciones igual que las de sus derivados tienen pH alcalino; su designación de ácidos obedece a que el H contenido en el grupo CO-NH-CO se ioniza con facilidad (Fig. 62.1).

Propiedades farmacológicas

El carácter depresor del SNC es progresivo en relación con las dosis: sedación, hipnosis, anestesia general, coma y muerte. Casi no tienen validez actual como sedantes e hipnóticos, sin embargo, el lector interesado puede revisar ediciones anteriores de este libro. Los tiobarbitúricos (tiopental, tiamilal) siguen en vigencia como anestésicos generales (capítulo 60).

El efecto anticoinvulsivante de fenobarbital es potente y se mantiene en vigencia clínica, se lo usa para prevenir o suprimir convulsiones epilépticas, eleva el umbral de estimulación eléctrica en la corteza motora aún a dosis que no afectan el sistema reticular activante; en dosis anticonvulsivas, no hay afectación respiratoria ni cardiovascular. Este efecto se produce por acción potenciadora de la inhibición causada por el receptor $GABA_A$, para lo cual se fija alosterica-mente al canal de compuerta para cloro, inhibición de los canales T de Ca. voltaje dependientes, bloqueo de los receptores AMPA para glutamato. (capítulo 64)

Extracerebralmente, fenobarbital afecta al sistema microsomal del hígado combinándose con varias isoformas de la oxidasa citocromo C-450, de modo que interfiere competitivamente con el metabolismo de sustancias endógenas y farmacológicas, esto es, actúa

TABLA 62 - II

BARBITÚRICOS: USOS CLÍNICOS Y DOSIS

BARBITÚRICO	USO CLÍNICO	DURACIÓN ACCIÓN	DOSIS
Amobarbital (Amytal)	Insomnio,sedación preoperatoria,emergencias anticonvulsivas	Ultracorta 5-15 minutos	Oral 100-200mg/H.S
Fenobarbital (Donnatal)	Tratamiento de convulsiones y estado epiléptico	Larga duración varios días	IV. 15-20mg/kg
Metohexital (Brevital)	Inducción anestesia y mante-nimiento a corto plazo	Ultracorta 5-15 minutos	IV 1-2mg/kg
Secobarbital (Seconal)	Idem amobarbital	Acción corta 3-8 horas	Oral 100-200mg/H.S
Pentobarbital (Nembutal)	Idem amobarbital	Acción corta 3-8 horas	IM:150-200mg
Thiopental (Pentotal)	Idem metohexital	Ultracorta 5-15 minutos	IV 3-5mg/kg

como **inductor enzimático.** En efecto, acelera la glu-coronoconjugación de bilirrubina, de ahí su utilidad en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal

El bloqueo de la respiración producido por los barbitúricos está en relación directa con la dosis utilizada; las dosis sedantes no afectan ni la amplitud ni la frecuencia, las dosis hipnóticas pueden deprimir el impulso neurogénico que controla la función respiratoria, las dosis anestésicas disminuyen la sensibilidad de los centros bulbares a la presión de C02 y al pH de la sangre arterial; finalmente, las dosis tóxicas no sólo que paralizan el centro bulbar respiratorio sino que impiden los reflejos respiratorios originados en los quimiorreceptores aórticos y carotídeos. Otros efectos consisten en producir hipo, tos y espasmo laríngeo, sobre todo si se administran los barbitúricos ultrarápi-dos con fines de anestesia general en forma rápida durante la fase de inducción.

Tienen algún grado de acción anestésica local, a las dosis hipnóticas y aun anestésicas no se afecta la contractilidad uterina, salvo que se profundice mucho la anestesia en cuyo caso, disminuye la intensidad, el tono y la frecuencia de las contracciones de úteros grávidos.

Farmacocinética. Fenobarbital se absorbe y administra por vías oral y rectal, pero tiopental y tiamilal no lo hacen, de ahí que ellos solamente se administran por vía endovenosa, se distribuyen por todos los tejidos y humores, atraviesan la placenta, salen por la leche materna, alcanzan con facilidad el encéfalo que constituye su sitio de acción, gracias a la altra liposo-lubilidad que tienen. Se degradan en los microsomas hepáticos por procesos de oxidación y apertura del anillo barbitúrico. Se elimina fenobarbital por filtración glomerular, seguido de resorción tubular, por esto en caso de intoxicación la alcalinización de la orina evita la resorción y facilita la eliminación del barbitúrico. (tabla 62.I)

Reacciones adversas. En sujetos que reciben barbitúricos como terapia crónica, pueden presentarse trastornos como rash escarlatiniforme, osteomalacia y anemia megaloblástica que responde a la administración de vitamina D y folatos, respectivamente; en recién nacidos de madres que recibieron estas sustancias puede producirse hipoprotrombinemia con hemorragia, por lo que profilácticamente, deben recibir vitamina K.

La intoxicación aguda por barbitúricos, cada vez menos frecuente pero con la posibilidad latente de ocurrir tanto por el uso actual de fenobarbital cuanto por la aplicación de tiopental y tiamilal en anestesia general, suele ocurrir con dosis 10 a 20 superiores a las hipnóticas El diagnóstico empezará con el interrogatorio que por sí solo puede establecer la causa de la intoxicación, a éste se sumarán signos y síntomas que se exploran en el SNC, y el aparato cardiovascular; el paciente generalmente se encuentra en estado comatoso o si la intoxicación es leve, en un estado muy similar a la embriaguez alcohólica, las pupilas son mióticas, la respiración está disminuida en amplitud y frecuencia, puede haber el tipo Cheyne-Stokes, los reflejos superficiales están bloqueados pero los profundos se mantienen, el reflejo de Babinski frecuentemente es positivo, piel y mucosas cianóticas, presión

Tabla 62-III
Efectos adversos de hipnóticos

Nombres	Insomnio de rebote	Resaca	Tiempo desarrollo tolerancia	Potencial abuso/dependencia
Triazolam	++	o	+++	++
Lorazepam	++/+++	+	++/+++	++
Nitrozepam	o	+++	+	++
Fenobarbital	o	+++	o	+++
Zolpidem	o	+	+	+
Zaleplon	o	+	+	+
Eszopiclona	++	++	++	+

arterial disminuida, pulso acelerado y débil. La muerte se produce por parálisis respiratoria que generalmente se anuncia por signos de choque y dilatación pupilar debida a la hipoxia, a ello se suma la insuficiencia renal y el daño hepático que son concomitantes.

Para tratar la intoxicación aguda por barbirtúricos se recomiendan los siguientes pasos:

a) Mantener libres las vías aéreas, sea colocando catéter faríngeo, sonda endotraqueal o practicando traqueotomía en los casos más severos. Se procurará aspirar en forma permanente las secreciones bronquiales.

b) Canalizar una vena y colocar solución dextrosada al 5%; servirá para administración emergente de fármacos por vía endovenosa.

c) Administración de oxígeno a presión positiva y en algunos casos mantener respiración artificial.

d) Disminuir las concentraciones del tóxico acelerando su eliminación para cuyo objeto el método más adecuado es la hemodiálisis, si esto no es posible se administran grandes dosis de bicarbonato de sodio o una solución de úrea y lactato sódico que aumentarán la diuresis e impedirán la resorción tubular de barbitúrico, si no se dispone de ellos se prescribirá cualquier otro diurético osmótico como el manitol. Tratándose de ingestiones recientes menos de 24 horas, puede realizarse aspiración gástrica, pero no lavado, tanto porque el líquido que se introduce acelera el vaciado del contenido gástrico aumentando la absorción del barbitúrico, cuanto porque el líquido del lavado puede ser aspirado dando complicaciones pulmonares.

e) Si el paciente estuviera chocado con manifestaciones claras de compromiso cardiocirculatorio, la dopamina puede ser útil, sobre todo para aumentar la eliminación.

f) El uso de analépticos respiratorios sigue manteniéndose en aguda controversia, caso de decidirse por el uso de ellos se preferirá al doxapram cuidando de no abusar de las dosis por el peligro de producir convulsiones.

g) A todo esto hay que agregar otras medidas complementarias que en ocasiones son tan útiles como las medicamentosas, observación permanente del enfermo, movilización del paciente en la cama, medir la depuración renal de creatinina, etc.

La **intoxicación crónica** corresponde al historial de todas las sustancias adictivas, esto es, tolerancia, habituación y dependencia con síndrome de retirada, aspectos que se revisan en el capítlulo 63.

Usos clínicos. El uso como hipnóticos o sedantes está prácticamente abandonado, su lugar ha sido ocupado por las benzodiazepinas. El uso preferente se restringe hoy al tratamiento de la epilepsia: fenobarbital y primidona son útiles en las convulsiones tónicoclónicas y en las crisis parciales; se los utiliza todavía en emergencias convulsivas como el propio estado epiléptico, eclampsia, tétanos, hemorragia cerebral o aquellos episodios neurológicos que requieren la terapia designada como "coma barbitúrico".

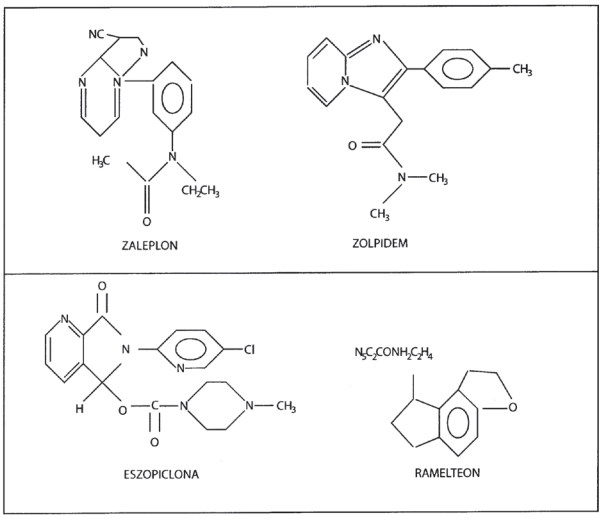


Fig. 62.2. Estructura química de ramelteon e hipnóticos Z.

El uso como anestésicos generales se revisa en el capítulo 60.

Se utilizan además en medicación preanestésica, para antagonizar los efectos estimulantes de fármacos como la anfetamina, en siquiatría para realizar narcoanálisis y narcoterapia, como adyuvantes en el tratamiento de la ictericia del recién nacido.(Tabla 62-II)

BENZODIAZEPINAS.

Se trata de sustancias ampliamente usadas en todo el mundo gracias a la amplia gama de aplicaciones clínicas: ansiolíticas (capítulo 70), miorrelajantes centrales (capítulo 64) y como hipnóticas, acción a la que se refiere este capítulo. Han desplazado a los barbitúricos en tanto su índice terapéutico es más amplio, el potencial de abuso es menor, llevan a tolerancia y abstinencia con menor frecuencia e intensidad, dañan menos la estructura fisiológica del sueño y la intoxicación se maneja con mayor optimismo en tanto se dispone de un antagonista específico como es flumazenilo

Las benzodiazepinas hoy disponibles se clasifican en razón de la duración del tiempo de actividad:

Acción **ultracorta:** tienen efecto menor de 6 horas es el caso de triazolam y midazolam.

Acción **corta:** de 8-12 horas de efecto: lorazepam, temazepam.

Acción **intermedia:** alprazolam, nitrazepam entre 12 a 24 horas de duración.

Acción **prolongada:** diazepam, flurazepam, quazepam, duración mayor a 24 horas.

Bajo la influencia de estas sustancias el sujeto despierta con la sensación de un sueño profundo y reparador, está en condiciones de asistir a sus actividades habituales con plena destreza y armonía, no tiene la sensación de embriaguez que suelen ofrecer los barbitúricos, desempeña actividades cognitivas con normalidad. Reducen la latencia del sueño, reducen la duración de la etapa 1 y aumentan significativamente la duración de la etapa 2, aumentan el número de ciclos de sueño REM.

Desde luego, no todas las benzodiazepinas son útiles para todas las formas de insomnio, así: las de acción corta se prefieren en sujetos ansiosos con dificultad inicial de conciliar el sueño; las de acción prolongada para pacientes con insomnio abrupto en la madrugada o con ansiedad diurna importante (ver capítulo 70)

Las **reacciones adversas** pueden ser intensas y frecuentes o esporádicas y superficiales de acuerdo a la racionalidad en el uso y sobre todo si no se abusa con ellas durante largos períodos. Suelen dar tolerancia en un par de semanas sobre todo las de corta duración y menos las de larga duración, pero estas en pacientes viejos dan riesgo de caídas y fracturas por lo que es preferible evitarlas. Algunas se acompañan de ansiedad de rebote en el día, crisis amnésicas (triazolam) y aunque son bastante raras algunas reacciones paradógicas como: agitación, confusión, pesadillas, locuacidad, amnesia anterógrada, pánico, depresión, ideación suicida, agresión, sonambulismo especialmente con las de acción corta, (tabla 62.III)

Tras el consumo de semanas o meses el retiro abrupto de la benzodiazepina puede producir **abstinencia,** síndrome que se presenta al siguiente día con las de acción corta y dura unos tres días o, a la semana si se trata de las de acción prolongada y dura unos diez días. Los síntomas más frecuentes son: ansiedad, disforia, trastornos del sueño, dolores musculares, temblor, cefalea, sudación, visión borrosa, pérdida del apetito, náusea; con menor frecuencia se presenta hipersensibilidad sensorial, despersonalización, convulsiones y sicosis.

Estas sustancias no deben usarse como hipnóticos en pacientes con apnea del sueño, alcohólicos crónicos y en el primer trimestre del embarazo. (Ver dosis en tabla 62.IV)

HIPNÓTICOS-Z

Corresponde a un grupo relativamente nuevo de estructura química diferente a los barbitúricos, aunque el mecanismo de acción es parecido. Son los siguientes:

Tabla 62-IV
Dosis y presentación de sustancias hipnóticas

Nombres	Dosis	Presentación
Brotizolam (Lindormin)*	Or. 0.125 - 0.5 mg	Comp. 0.25 mg
Diazepam (Valium, Dipaz)*	Or. 5 – 10 mg IM. 10 mg	Tab. 5 y 10 mg Amp. 10 mg
Flunitrazepam (Rohypnol)*	Or. 0.5 – 2 mg	Tab. 0.5 y 1 mg
Lorazepam (Ativan)*	Or. 0.5 – 2 mg	Tab. 1 y 2 mg
Midazolam (Dormicum)*	Or. 7.5 – 15 mg/día	Amp. 5,15 y 50 mg
Nitrazepam (Somnil)*	Or. 5 – 10 mg	Tab. 5 mg
Triazolam (Somese, Halcion)*	Or. 0.125 mg H.S.	Tab. O.125 y 0.25
Zaleplon (Sonata)	Or. 5 – 20 mg H.S.	Cap. 5 y 10 mg
Zolpidem (Ambien, Stilnox)*	Or. 5 – 10 mg H.S.	Tab. 5 y 10 mg
Eszopiclona (Lunesta, Zetix)*	Or. 1 - 3 mg H.S.	Tab.1 - 2 - 3 mg

* De venta en Ecuador

Zolpidem
Eszopiclona
Zaleplon

Zolpidem, es una imidazopiridina con potentes efectos sedantes que prolonga la duración del sueño con aumento del tiempo de latencia y sólo por excepción produce tolerancia y dependencia física, útil para enfrentar el insomnio transitorio y el crónico. Las funciones cognitivas y el rendimiento intelectual al día siguiente no son afectados, el número de despertares es menor y casi no se presentan efectos residuales al día siguiente. El mecanismo de acción es similar a las benzodiazepinas pero su ligadura es más selectiva con la fracción omega-1 lo cual explicaría la falta de acción miorrelajante, anticonvulsivante y ansiolítica.

Se absorbe con facilidad por vía digestiva pero los alimentos retrasan la absorción, el pico de concentración plasmática se alcanza en 1.5 horas, presenta una vida media de 2 horas, se une a las proteínas plasmáticas en 90% y su efecto de primer paso no es grande de modo que la biodisponibilidad llega al 70%. Los efectos beneficiosos sobre el sueño persisten hasta por una semana después de retirado el medicamento; no se recomienda su administración por más de un mes. Los efectos indeseables son escasos y sólo dosis enormes deprimen el centro respiratorio, depresión que se revierte con la administración del flumazenilo. Hay boca seca, síntomas tipo influenza, palpitaciones, letargia, sudación diurna residual y amnesia. No se presenta insomnio de rebote al suspender el tratamiento como ocurre con las benzodiazepinas, sino reaparición gradual de los síntomas que sólo se apaciguan al reinstalar la medicación. Sin embargo, debe protegerse al paciente por la dificultad de coordinación en la resaca y del efecto aditivo con otros depresores del S.N.C.(Fig. 62.2)

Eszopiclona es una ciclopirrolona con propiedades farmacológicas semejantes a las benzodiazepinas de corta duración, e igual que ellas desarrolla tolerancia y dependencia. También actúa a través del receptor omega-1, su vida media es de 4-6 horas, se liga a las proteínas en 55%, se usa para tiempos cortos de manejo del insomnio y no se recomienda su administración más de 28 días. No parece presentar significativas ventajas sobre las benzo-diazepinas en términos de eficacia y reacciones adversas, el principal efecto adverso es la alteración del sabor, hay vértigo y sequedad de la boca.

Zaleplon es un derivado pirazolopiramidínico, molécula no benzodiazepínica pero que ejerce su acción uniéndose al receptor omega-1 situado en la subunidad a del complejo macromolecular gabaér-

gico. Se utiliza para tratar el insomnio durante corto tiempo, no más de un mes continuo de administración. Es de absorción rápida en el intestino con una biodisponibilidad absoluta de 30% debido a la extensa metabolización presistémica, especialmente en hígado por intervención de CYP3A4 que produce metabolitos inactivos, se une el 60% a las plasmaproteinas , tiene una vida media de una hora, sólo 1% sale por orina sin metabolizarse.

Efectos adversos como anorexia, amnesia, ansiedad, depresión, despersonalización, hipoestesia, parestesias, vértigo, visión anormal, constipación, boca seca; el potencial de abuso es comparable al de las benzodiazepinas. Al suspender la medicación hay insomnio de rebote, no se aconseja administrar durante el período de lactancia. No produce abstinencia cuando se retira y la sobredosis se trata con flumazenilo.

RAMELTEON (Rozerem)

Se trata de un hipnótico con un mecanismo de acción diferente a los anteriores pues es un agonista altamente selectivo para los receptores de m elatonina, sobre todo para MT3. La melatonina es una hormona involucrada en el mantenimiento del ritmo circadiano, fundamental para armonizar los ciclos sueño-vigilia. Se absorbe rápidamente por vía digestiva alcanzando el pico de concentración plasmática a las 0.75 horas. Tiene alto efecto de primer paso de modo que su biodisponibilidad qpenas llega a 2%, se liga a las proteínas en 82%, tiene una tl/2 de 6 horas. El citocromo P450 de hígado lo oxida y casi totalmente metabolizada se elimina por orina.

Es una sustancia que no tiene potencial adicti-vo y por consiguiente, no produce síntomas de retiro, el despertar es fácil sin acompañarse de defectos en la coordinación sicomotriz. Puede producir cefalea, vértigo, fatiga, náusea de escasa significación si la dosis no supera 8mg. en la noche al ir a la cama.

MELATONINA

Es la hormona secretada por la glándula pineal, glándula conectada con la retina por una vía nerviosa que aborda el hipotálamo a traves del núcleo supraquiasmatico, vía que constituye el reloj cardiaco del cuerpo humano. La producción pineal de melatonina solo ocurre durante la oscuridad (o con los ojos cerrados) y durante la fase nocturna del ritmo circadiano. Su efecto es mayor cuando se ingiere a las 20h que a las 24h pues en el ultimo caso los receptores centrales ya tienen saturación de melatonina endógena. Es una sustancia efectiva para restablecer el ritmo circadiano: vigilia-sueño en los ciegos. Con poca frecuencia puede inducir depresión y efecto contraceptivo. Se administra en dosis de 0.5-5 mg; se vende con el nombre de Bevitamel en tabletas sublinguales.

CONCLUSIONES:

Se pretende de modo erróneo tratar todas las formas de insomnio con palo de ciego: administrar hipnóticos por la noche. Este descontrol en la prescripción de tales fármacos, por un lado; y, el abuso en la automedicación por otro, obligan a aplicar restricciones en el mercadeo de estas sustancias y por supuesto en la prescripción por parte del médico. Se buscarán las causas orgánicas que motivan el trastorno en orden a corregirlas, de estar ausentes, la cita con el siquiatra puede ser de valiosa ayuda y en ocasiones, ciertos detalles insignificantes pueden ahorrar dinero y molestias como ser, cambiar las condiciones ambientales que rodean el lecho del paciente. De todos modos, en el tratamiento del insomnio han de prevalecer dos hechos fundamentales: buscar la causa y elegir el hipnótico adecuado para cada caso.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BALTER, M.B. and UHLENHUTH E.H. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment, J. Clin. Psychiatry 53 Suppl. 12:34, 1992.

CONFERENCE: drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. JAMA 251:2410, 1984.

COLEMAN, R.M. et al.: Sleep-wake disorders based on polysomnographic diagnosis. National cooperati-ve study. JAMA 247:997, 1982.

CURRY DT et al. Pharmacological management of insomnia: past, present and future. Psychiatr Clin North Am. 871,2006,

DOOLEY, M., and PLOSKER, GL.:Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. Drugs, 60:413,2001.

GENTILE, A., EDINGER,JD.:Sleep disorders in older people. Aging Clin Exp. Res. 11:137,1999.

GERICKE, C.A. and LUDOLPH, A.C. Chronic abuse of zolpidem. JAMA 272:1721, 1994.

GREENBLATT, DJ.-: Pharmacologhy of benzodiazepine hypnotics. J. Clin Psychiatry 53:7,1992.

KALES, A., and KALES, J.: Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. J. Clin. Psychopharmacol, 3:140, 1983.

LIVINGSTONE, MG.: Benzodiazepine dependence. Br. J. HospMed. 51:281,1994.

MACZAJ, M.: Pharmacologycal treatment of insomnia. Drugs 45: 44,1993.

MORIN CM et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia. Sleep 29:1398, 2006.

NICHOLSON, A.N.: Hypnotics: their place in therapeu-tics. Drugs, 31:164, 1986.

RICHTER, J.A., and HOLMAN, H.R.: Barbiturates: the in vivo effects and potential biochemical mecha-nisms. Prog. Neurobiol..., 18:275, 1982.

TAYLOR DJ et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep 30:213, 2007,

WHITEHEAD C. et. al. Zopiclone as o preoperatíve night hypnotic; a double blind comparison with temaze-pam and placebo. Br. J. Anaesth 72:443, 1994.

ZARRANZ, J.J.: Farmacología del insomnio. Farmacote-rapia, 2:342, 1985.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 63

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

El dolor es una sensación subjetiva y sólo es atributo de la persona que lo percibe describir la intensidad y el carácter de este síntoma. Se trata de una experiencia no placentera que influye negativamente en todos las áreas de la vida y para la cual, se aspiran medios farmacológicos de alivio inmediato al menor costo y sencilla administración. Es una sensación de alarma que abordada responsablemente protege la vida de las personas y todos la experimentamos por siempre y quizá a menudo, tal vez necesaria hasta conformar una sólida esfera cognitiva.

Los avances en biología molecular han mostrado que el dolor crónico puede provocar cambios en el sistema nervioso, fenómeno que hoy se conoce como ***plasticidad neural,*** *a través del cual operan trastornos fisiológicos.*

En este capítulo consideraremos las sustancias que alivian el dolor sin pérdida de la conciencia, el prototipo es la morfina, alcaloide fundamental obtenido del opio, término que viene del griego ***opos*** *que significa "jugo " porque se obtuvo del jugo de la amapola. Durante el siglo XIX y las dos primeras décadas del XX, la morfina constituyó la principal herramienta farmacológica en manos del médico, con ella se controló: dolor, tos, diarrea, ansiedad e insomnio. Su tremenda significación farmoclínica estimuló la búsqueda de nuevas sustancias emparentadas con morfina y así se descubrieron muchos congéneres hoy en uso clínico, se identificaron péptidos endógenos de función analgésica, las endorfinas. Más tarde se determinó el mecanismo bioquímico de su acción analgésica, así como los receptores sobre los que actúan; esto último ha permitido una moderna clasificación de los analgésicos opioides en los siguientes grupos:*

I. Agonistas puros: actúan selectivamente so bre receptores *μ,* con elevada actividad intrín seca; son:

1. Alcaloides del opio: morfina, codeína, tebaína, papaverina.

2. Derivados de síntesis: bremazocina, metadona, propoxifeno, fentanilo, petidina, difenoxilato.

II. Opioides de acción mixta:

3. Agonistas-antagonistas mixtos, actúan sobre diferentes receptores, activando uno de

ellos (agonista κ) e inactivando otro (antagonista *μ),* son: nalorfina, pentazocina, butorfanol, levalorfan, ciclazocina, ketociclazocina.

4. Agonistas parciales, se ligan selectivamente a los receptores mu pero tienen actividad intrínseca inferior a los agonistas puros. Son: buprenorfina, propiran, profadol, levalorfan.

III Antagonistas puros, presentan afinidad por los receptores opioides pero no desarrollan actividad intrínseca y compiten con los agonistas puros y los agonistas parciales. Son: naloxona, naltrexona, naloxonazina.

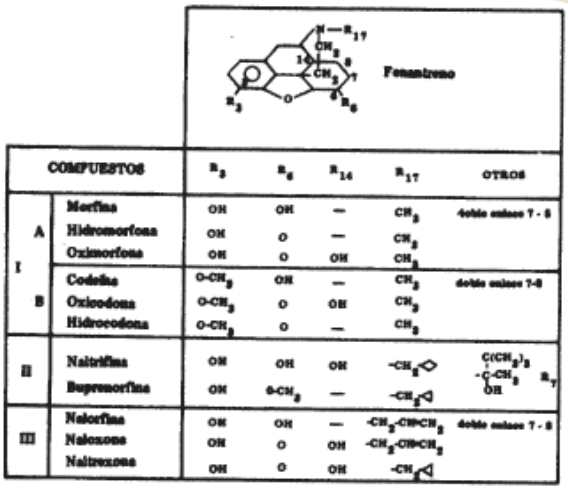
Química

Las numerosas sustancias que pertenecen a los analgésicos opioides muestran estructuras dispersas, unas son pentacíclicas otras tri, bi o tetracíclicas y las más modernas como norbinaltorfimina o naltrindol, exiben estructuras muy complejas con una serie de anillos cíclicos adosados a la molécula. En función de su estructura química, podemos agruparlas del siguiente modo:

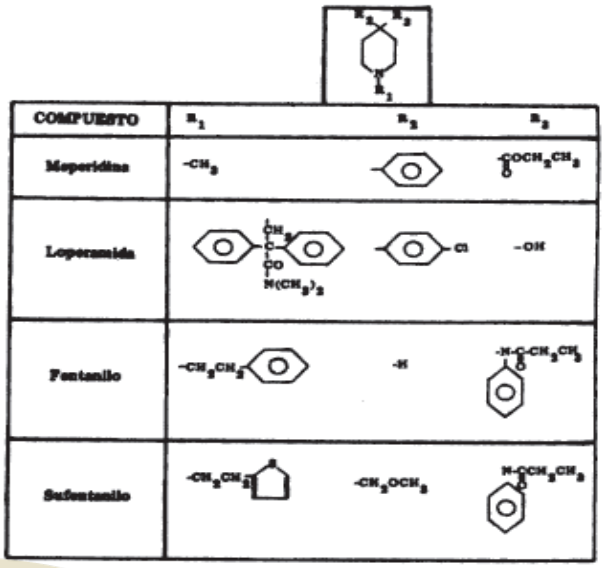
1. **Fenantrenos:** morfina, codeína, buprenorfina, naloxona, nalorfina, oxicodona (Fig. 63.1)

2. **Fenilheptilaminas:** metadona, propoxifeno, acetilmetadol

3. **Fenilpiperidinas:** petidina o meperidina, difenoxilato, fentanilo, profadol. (Fig.63.2).



63.1 Estructura química de opioides derivados fenantrénicos.



63.2 Estructura química de analgésicos opioides derivados de la fenilpiperidina

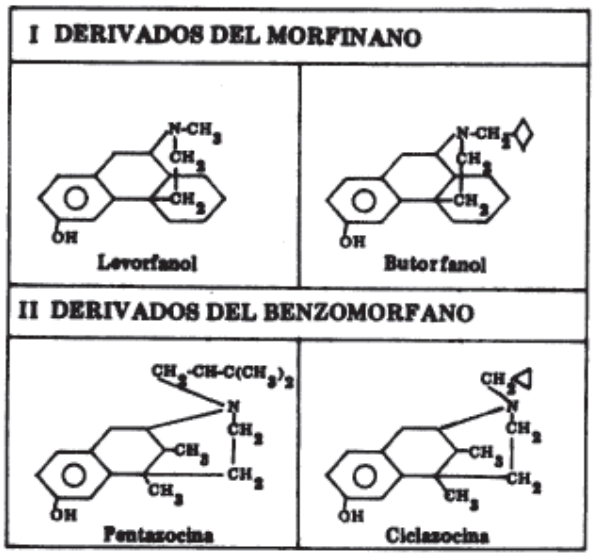
4. **Morfínanos:** levorfanol, butorfanol, levalorfan. (Fig. 63.3).

5. **Benzomorfanos:** pentazocina, ciclazocina, ketociclazocina.

1. ALCALOIDES DEL OPIO

El opio no es otra cosa que el látex desecado de la adormidera (Papaver somníferum) usado desde el siglo III antes de Cristo; se obtiene mediante incisión de la vaina que contiene las semillas una vez que han caído los pétalos de la flor, fue conocido por los médicos árabes y los mercaderes de esa nacionalidad lo transportaron a China y Oriente para usarlo de preferencia contra la disentería. Ya en la Diada se lee que Helena, bebió una poción "para aliviarse de la pena y el dolor", por eso que Homero llamara al opio "supresor del infortunio". El uso del láudano, cuya preparación se atribuye a Paracelso, fue ganando terreno en todo el planeta, a tal punto que Sydenham sentenció: "Dios no ha entregado al hombre otro remedio más eficaz y universal que el opio"; el mismo Parecelso que solía llevarlo escondido debajo de su silla de montar lo llamó "piedra de la inmortalidad". El filósofo Augusto Comte ponderó la "virtud dormitiva" del opio. Un joven farmacéutico aleman Serturner, fue el primero en aislar en 1803 el primer alcaloide del opio al que llamó, en homenaje a Morfeo, dios griego del sueño: **morfina.**

Cerca de 25 alcaloides han sido aislados del opio, en este capítulo haremos mención a los que han alcanzado importancia clínica.



63.3 Estructura química de varios derivados morfínicos

RECEPTORES OPIODES

Los sitios neuronales para el reconocimiento específico de los analgésicos opioides han sido identificados mediante técnicas de fijación estereoselectiva, hibridación in situ con sondas de alta selectividad, clonación molecular y uso de ratones transgénicos.

W.R. Martin en 1976 fue el primero en proponer una clasificación para estos receptores: mu, kapa y delta, *(υ,* κ, δ). En 1995, Munnier y Rinscheid clonaron un cuarto receptor llamado N/OFQ. Los primeros son los más abundantes de ellos dependen la mayor parte de efectos de la morfina y de los cuales se ha recogido mayor información; es más, la síntesis de agonistas y antagonistas cada vez más selectivos ha permitido subdividir los receptores mu en dos subtipos: mu-1 y mu-2, los kapa en tres: kapa-1, kapa-2, kapa-3 y los delta, en 1 y 2.

Todos estos receptores forman parte del grupo GPCR con siete segmentos transmembranarios compartiendo la secuencia de aminoácidos en 60%, ofrecen un centro tetrapéptido intramembranario que permite adaptarse a los agonistas; el residuo amínico es exterior y el carboxílico más largo es interior. (tabla 63.I)

Receptores Mu (μ) Se encuentran ampliamente distribuidos tanto en los niveles centrales (sustancia gris periacueductal y núcleo magnus del rafe tálamo) como espinales y periféricos; el agonista específico es la morfina, de ahí que a los opiáceos que se comportan como la morfina se les llama opiáceos mu. Entre los antagonistas selectivos de este receptor se encuentran: naloxonazina y cipridima. Se han identificado dos subtipos de receptores mu: mu-1 que es el responsable de la analgesia supraespinal de la morfina, y; mu-2 causante de la depresión respiratoria y los cambios de la motilidad intestinal. Entre los efectos subjetivos que producen está la euforia; el mecanismo de la internalización está centrado en inhibición de adenilciclasa con disminución del AMPc intracelular, apertura de los canales de potasio operados por receptor para hiperpolarizar la membrana y supresión del ingreso de Ca sensible a voltaje (Tabla 63.I).

a) **Receptores kapa (κ).** El ligando endógeno para estos receptores es la dinorfina A, funciona como agonista selectivo la ketazocina y como antagonista selectivo la norbinaltorfi-mina. Tienen como los anteriores amplia distribución en el sistema nervioso, a nivel espinal la mayor concentración corresponde a la sustancia gelatinosa de las raíces dorsales, sitio que recibe y procesa la información nociceptiva primaria que llega por las fibras A-delta y C. En el cerebro, los receptores kapa especialmente se ubican en la sustancia gris periacueductal y tálamo que constituyen no solamente los sitios de integración de la información nociceptiva ascendente sino que modulan la inhibición descendente del dolor, así mismo se encuentran en el sistema límbico y corteza cerebral, lugares implicados en los aspectos afectivos y emocionales y concientización del dolor.

Estos receptores son responsables de los efectos aversivos de los analgésicos opiáceos, de la analgesia espinal, (κ1), disforia y efectos sicotominéticos (alucinaciones), pero tienen bajo potencial de abuso.

El mecanismo bioquímico de internalización de la respuesta está dado por reducción en la actividad de los canales de calcio y disminución de la actividad presináptica que puede inhibir la liberación de neurotrasmisores putativos, a pesar de que no influye en la liberación de sustancia P. Intervienen en el control del dolor inflamatorio y el dolor crónico

c) Receptores Delta (δ). Son receptores menos abundantes que los anteriores, el ligando endógeno con mayor afinidad es la leucina-encefalina y el antagonista selectivo el naltrindol. Del mismo modo que los receptores mu, su estimulación provoca disminución del AMPc y activa los canales de K. La ausencia de antagonistas selectivos capaces de atravesar la barrera hematomeníngea ha complica-

TABLA 63 - I

CARACTERÍSTICAS SOBRESALIENTES DE LOS RECEPTORES OPIÁCEOS

	RECEPTORES		
	μ	K	δ
Ligandos endógenos	Endorfina,endomorfina 1 y 2	Dinorfina A	Metionina encefalina
Agonistas selectivos	Morfina,fentanilo,etorfina	Espiradolina bremazocina	Deltorfina etorfina
Antagonistas específicos	Funaltrexamina,naloxonazina	norbinaltorfimina	Naltrindol naltriben
Respuesta según el Tipo de estímulo	Químico + Eléctrico + Presión + Calor +	+ - + +	+ - + +
Número de aminoácidos	400	350	372
Mecanismo internalización	Disminuye AMPc Estimula canal K Inactiva canal Ca^+	Deprime canal Ca	Disminuye AMPc Estimula canal K Inactiva canal Ca^+
Analgesia	Espinal si ++ Supraespinal si Periférica si	Si ++ no si	+ no no
Tolerancia	+	+	+
Dependencia/retiro	Alto	medio	bajo
Abuso potencia	Alto	bajo	alto
Efectos subjetivos	euforígeno sedación	disforia sicotomimesis	sedación
Efectos colaterales	depresión respiratoria, miosis,sedación,constipación, naúsea, vómito, prurito	miosis sedación,diuresis	Depresión respiratoria

do el conocimiento de su actividad cerebral, pero en animales estos receptores producen analgesia y antinocicepción térmica en el nivel espinal.

MORFINA Y MORFINOSÍMILES

Bajo este título estudiaremos la morfina y algunas sustancias semisintéticas similares a ella como: **hidromorfona** (Dilaudid), **heroína o diamorfina, metildihidromorfinona** (Metopon), **hidrocodona** (Hycodan).

Propiedades farmacológicas

a) Sistema nervioso central:

1) Analgesia: La morfina es un poderoso analgésico para todas las formas de dolor, así el visceral como el somático, sea leve o de gran intensidad, el cólico biliar, el infarto de miocardio, el dolor provocado por cáncer ceden a la acción de la morfina, sin que se afecte la conciencia

El efecto analgésico es producido por estimulación de los receptores opioides en diferentes niveles del sistema nervioso, tanto sobre las vías ascendentes de conducción de la información nociceptiva como sobre las vías descendentes que modulan la respuesta. A nivel espinal, los terminales nerviosos que arrancan desde los ganglios dorsales y van hacia el cuerno posterior de la médula parecen funcionar con dos tipos de neurotransmisores, de un lado el neurotransmisor excitador sustancia P, cuya liberación estaría mermada por los opiáceos que actúan en receptores pre-sinápticos "inhibidores", y por el neurotransmisor inhibidor adenosina, cuya liberación estaría incrementada al actuar el opiáceo sobre receptores "excitadores" (Fig. 63.4). Tanto la disminución en la liberación de sustancia P, como el incremento en la concentración intrasináptica de adenosina y el bloqueo de receptores para sustancia P, producen a nivel espinal el efecto analgésico. (Fig 63.5).

A este nivel también actúan los receptores δ y los kl, a ello se debe que la administración intratecal o la instilación local en los cuernos posteriores

de la médula produce analgesia profunda, útil en la atención de partos, conducción de abortos, alivio del dolor cancerígeno terminal. En niveles más altos, sustancia gris periacuedutal, tálamo y núcleos intralaminares deprime también la actividad aferente que circula por las vías espinoreticular y espinotalámica, posiblemente con intervención de receptores μ y κ_3.

El sistema eferente de la sensibilidad nociceptiva muestra fibras opioides en conección con las vías aminérgicas bulboespinales, serotonérgicas, de neurotensina y sustancia P, que tienen efecto inhibitorio, quizá por ello varios agonistas de receptores para aminas biógenas aumentan el efecto analgésico de los opioides.

Morfina por otro lado activa receptores críticos situados en el núcleo acumbens y el locus ceruleus, lugares que participan en la generación de euforia, sentimientos de alarma, pánico, ansiedad, miedo; acaso por ello, los opiáceos no sólo suprimen el dolor, pueden reemplazarlo con sensación de placer y agrado.

Es útil destacar de otro lado, que la actividad presináptica ejercida por los morfínicos tiene un comportamiento bimodal; en efecto, las dosis bajas de morfina producen efectos excitatorios en la transmisión nociceptiva que guardan coherencia con un acortamiento en la duración de los potenciales de acción (esto explicaría la hiperalgesia paradójica y el efecto aversivo), en cambio las dosis altas inducen efectos inhibitorios que son los cotidianamente percibidos y mantiene coherencia con la prolongación de los potenciales de acción. A las dosis terapéuticas, las dos actividades mantienen adecuada sincronía y contribuyen a expresar el efecto analgésico de la morfina.

De las otras substancias citadas, la hidromorfina es 7 veces más potente y la heroína 3 más que la morfina como analgésicas, a la vez son menos depresoras de la respiración pero más tóxicas que ella.

2) **Siquismo:** Los efectos que la morfina pro duce en el área sicosensorial dependen de la personalidad del individuo, sus antece dentes, el estado sicológico previo y el am biente en que se desenvuelve. Algunos pa cientes sienten euforia, sensación interna de bienestar, sobre todo si la angustia estu vo provocada por el dolor, pero si se admi nistra a un sujeto sin molestias dolorosas puede observarse disforia con ansiedad, náuseas y vómitos. La inyección IV de morfina produce un "rush" súbito de agra do calificado como **"orgasmo abdominal".**

Puede producir obnubilación mental con somnolencia, apatía, dificultad de concentración y elaboración de ideas. Estos cambios sicológicos son más duraderos que los analgésicos.

Las dosis altas tienen efectos excitadores y pueden llevar a rigidez muscular, y convulsiones; en animales se observa catalepsia, conducta estereotipada y movimientos en círculo, que posiblemente ocurre por bloqueo en la liberación del GABA. Parece que las acciones sicológicas de morfina están mediadas por dopamina intersináptica, sobre todo es clara la relación entre el sistema dopaminérgico del núcleo acumbens y las propiedades de refuerzo y gratificación que caracterizan a los opiáceos.

3) **Sueño:** Conforme aumentan las dosis y aun con las terapéuticas la morfina induce sueño deprimiendo el sistema reticular activante y la corteza cerebral, al mismo tiempo se presenta **miosis** cada vez más intensa de acuerdo a la dosis administrada, se debe a estimulación del centro pupilo constrictor que se encuentra en el mesencéfalo

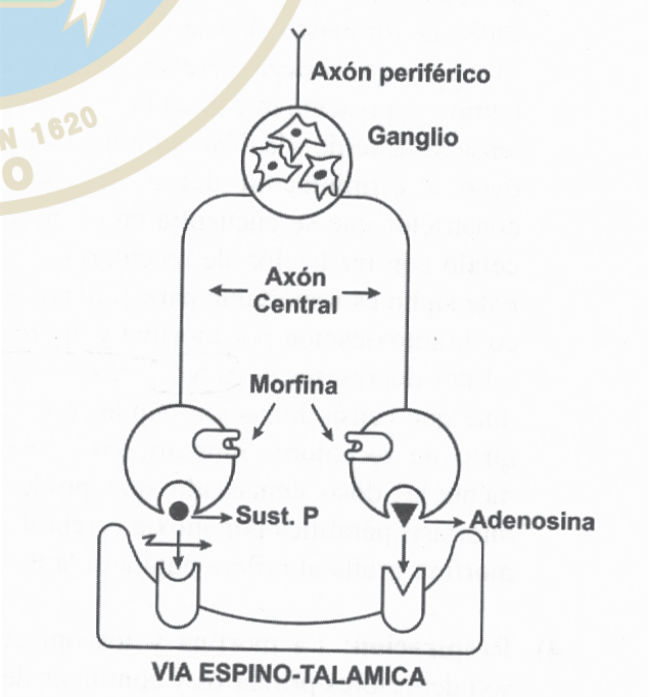


Fig 63.4 Representación esquemática del bloqueo espinal producido por morfina.

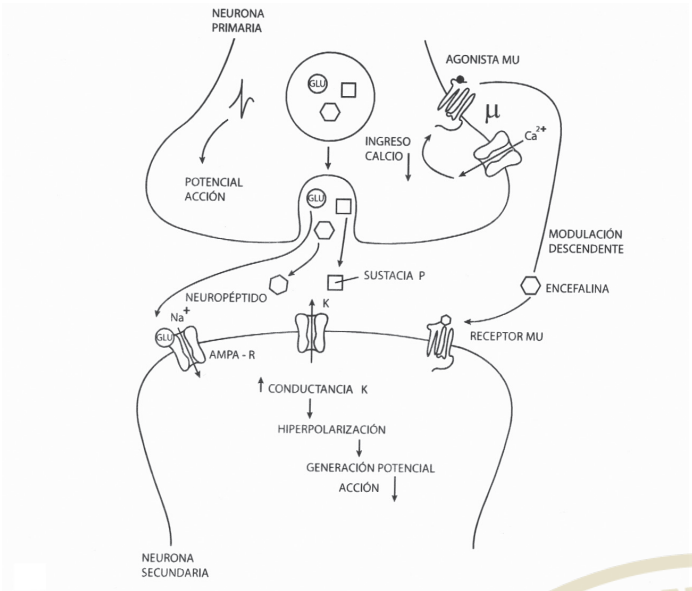


Fig. 63. 5 Mecanismo de acción de agonistas opioideos mu en la médula espinal. En el terminal presináptico la activación del receptor mu merma el ingreso de Ca extracelular. En la neurona postsináptica la activación del receptor mu incrementa la coductancia para K y disminuye la respuesta excitatoria.

con mediación de receptores μ y κ Este signo es importante para el diagnóstico de intoxicación por morfina y en general por depresores de SNC, excepto petidine que causa dilatación pupilar por bloqueo de receptores muscarínicos. Solamente las dosis demasiado altas producen midriasis paralítica por anoxia cerebral. La morfina exalta el reflejo pupilar a la luz.

4) **Respiración:** La morfina y los opiáceos son depresores primarios y continuos de la respiración, la muerte obedece a paro respiratorio, por depresión de los centros respiratorios del tallo cerebral; aun a dosis terapéuticas disminuyen la frecuencia y la amplitud respiratorias sobre todo por depresión específica de los mecanismos sensores o detectores de C02 en el bulbo. Sobre el árbol bronquial produce broncocontracción tanto por incremento del tono vagal como por liberación de histamina.

5) **Efectos neuroendocrinas:** Como el hipotálamo y la hipófisis contienen densas concentraciones de receptores opioides así como terminaciones nerviosas con β-endorfina y metencefalina, los opiáceos causan modificaciones endocrinas actuando a esos niveles; en efecto: estimulan la liberación de corticotropina, somatotropina, prolactina, βMSH y hormona antidiurética, inhiben la liberación de LH, FSH, TSH, y GnRH.

6) **Otros efectos nerviosos:** La morfina estimula la zona quimiorreceptora del suelo del IV ventrículo para producir vómito aunque rápidamente ocurre tolerancia, pero en dosis elevadas actúa como antiemético. Como efecto indeseable náusea y vómito son frecuentes en pacientes ambulatorios y casi no aparecen en sujetos encamados que reciben dosis terapéuticas. Deprime el centro de la tos y ejerce acción antitusígena aunque con relación a este efecto existen alcaloides más específicos como la codeína.

b) Aparato circulatorio

Inicialmente la morfina estimula la actividad miocárdica; en dosis crecientes la inhibe y puede causar paro en diástole. A este efecto se suma la depresión de los centros bulbares vasomotores. En un sujeto encamado y con dosis terapéuticas no hay alteraciones del ritmo ni del gasto cardíaco. En cuanto a la circulación, puede haber un aumento inicial de la presión arterial, por descarga de adrenalina. En cambio, por acción directa sobre el lecho vascular y por liberación de histamina la morfina produce caída de la presión arterial; a este mecanismo se debe la **hipotensión** ortostática que provoca. En dosis terapéuticas la presión arterial cae unos 10 a 15 mm. de Hg., más o menos, pero si se administra por vía intravenosa rápida hay caída violenta de la presión.

c) Aparato digestivo

Aumenta el tono de la fibra lisa, especialmente a nivel de los esfínteres y disminuye la peristalsis, como consecuencia aumenta el tiempo del vaciado gástrico hasta en 12 horas y del tránsito intestinal, a través de este mecanismo puede ser útil en caso de diarrea, ejerce efecto constipante. Disminuye la producción de todas las secreciones digestivas retrasando la digestión de alimentos. Las acciones digestivas de morfina parecen producirse modulando la actividad de las neuronas encefalinérgicas inmersas en los plexos murales, estimulando receptores μ y δ o aumentando la secreción de somatostatina desde el páncreas.

En el árbol hépatobiliar cierra el esfínter de Oddi, condicionando un aumento de la cantidad de bilis en la vesícula biliar y aumentando la presión en las vías biliares; esta presión puede aumentar hasta 10 veces de lo normal. Tanto el efecto espasmódico sobre el intestino colónico cuanto el incremento de la presión en las vías biliares que producen la morfina son antagonizadas por atropina y nitroglicerina. En cólicos "hepáticos" el efecto terapéutico de la morfina no se debe por tanto a relajación de la fibra lisa, se debe

a acción sobre los centros del dolor, por eso es que la morfina debe administrarse en estos casos acompañada de un antiespasmódico como la butilescopolamina o nitroglicerina sublingual

d) Vías urinarias

Aumenta el tono del esfínter de la vejiga y por tanto la presión intravesical; además se ha señalado un cierto efecto antidiurético por acción liberadora de la hormona antidiurética desde la hipófisis.

e) Otros efectos. Sobre el útero la morfina prolonga el trabajo de parto disminuyendo el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones y como cruza la placenta habrá algún grado de depresión respiratoria en el neonato. Se ha probado a nivel experimental que los opioides ejercen alguna acción inmunosupresora a través de los receptores μ, de modo que aumentan la sensibilidad a las infecciones y la diseminación de neoplasias. Aún falta en clínica certificar o negar estas observaciones.

ABSORCIÓN, TRANSFORMACIÓN Y ELIMINACIÓN

La morfina se administra preferentemente por vía parenteral (IM o SC) especialmente por vía intramuscular. La absorción es muy buena por cualquiera de estas vías y la absorción por mucosa bucal, rectal, nasal y a través de pulmones es satisfactoria. Por vía oral hay el inconveniente de un alto efecto de primer paso, de modo que la biodisponibilidad solo alcanza al 25%; sin embargo, el uso en el dolor crónico por esta vía se ve favorecido con niveles plasmáticos altos en estado estacionario. Tiene una vida media de 3 horas. La preparación de parches transdérmicos ha favorecido el alivio del dolor crónico, sobre todo cuando se usan opioides lipofílicos.

En el plasma la ligadura de morfina a las proteínas alcanza el 30-40% y la difusión a los tejidos no es ventajosa especialmente al sistema nervioso, mejor lo hacen otros derivados más lipofílicos como fentanilo, codeína, metadona. El depósito directo en el conducto raquídeo prolonga la analgesia pero hay el riesgo de depresión respiratoria a consecuencia de la difusión rostral del opioide.

El 90% de la droga se metaboliza en el organismo mediante procesos de glucoronoconjugación, metilación, desmetilación y oxidación del anillo benzénico, sin embargo, uno de sus metabolitos, la morfina-6-glucurónido, es más potente que ella y su $t^{1}/_{2}$ más prolongada.

En la orina se elimina un 5% sin transformación, 30% en forma conjugada o metabolizada (derivados glucoronoconjugados o demetilados).

Usos clínicos

1. Como analgésico potente para dolores intensos que se acompañan de angustia, sobre todo de tipo visceral o traumático, infarto de miocardio, edema agudo de pulmón. Se usa por vía IM, intratecal u oral.

2. Se usa como antidiarreico, aunque actualmente esta indicación está restringida, pudiendo administrarse mejor el láudano o el elixir paregórico y siempre que otras medidas específicas hayan fracasado.

3. En la tos muy rebelde que no haya cedido a la codeína o sus similares sintéticos, la morfina tiene un efecto antitusígeno más intenso.

4. Se utiliza como hipnótico, en caso de sobrexcitación, con dolor e insomnio. En varias formas de disnea especialmente la producida por insuficiencia ventricular izquierda acompañada o no de edema pulmonar.

Dosis y vías de administración. Para combatir los dolores intensos, es mejor usar la vía parenteral. La vía intravenosa debe usarse excepcionalmente, ya que la administración por esta vía puede provocar una caída violenta de la presión arterial e inhibición de la respiración. Por vía subcutánea o intramuscular, se administra usualmente la dosis de 10 mg. El efecto comienza a los 14 ó 15 minutos, su efecto máximo se alcanza antes de una hora y dura de 4 a 6 horas; sin embargo, su administración frecuente se hace sólo en estados dolorosos permanentes e intensos, ya que hay peligro de crear hábito.

El tratamiento sintomático del dolor crónico con morfina usa la vía oral ya sea con preparaciones estándar o de liberación controlada buscando llegar en cada paciente al estado estacionario en el menor tiempo posible, toda vez que esta vía, por efecto de primer paso, provee cifras biodisponibles 3-7 veces menores que la vía parenteral. Puede usarse 30mg c/3 horas hasta que ceda el dolor y luego disminuir la dosis para mantenimiento. Los opiáceos se administran también por vía rectal, que mejora la biodis-ponibilidad al evitar el paso por hígado; se aplican periféricamente en caso de dolores inflamatorios evitando el ingreso del opiáceo al SNC; fentanilo puede usarse mediante parches transcutáneos o mediante

bombas de perfusión continua accionadas por el propio paciente, (administración por "demanda") a veces se inyectan en espacio peridural aplicando un catéter para administración fraccionada y analgesia segmentaria; sin embargo, esta vía debe ser monitorizada clínicamente para detectar el nivel supraespinal de morfina, pues la difusión rostral del fármaco puede afectar la respiración.

INTOXICACIÓN

Puede ser aguda o crónica, esta última forma es la tolerancia y dependencia.

AGUDA

Puede producirse por accidente o con intención de suicidio: las dosis tóxicas son diversas pero se asume que 60 mg en un adulto no adicto producen intoxicación leve, 100 mg intoxicación grave y 200 mg la muerte. La sintomatología consistirá en exacerbación de los efectos farmacodinámicos: sueño superficial primero, profundo luego hasta llegar al coma, relajación muscular, miosis intensa (si asoma midriasis el cuadro es irreversible), hipotermia, piel fría y húmeda; cianosis, disnea o respiración tipo Cheyne-Stokes, edema pulmonar, hipotensión y shock con parálisis del centro respiratorio y muerte.

El tratamiento consiste básicamente en mantener ventilado al paciente y administrar naloxona diluyendo una ampolla de 0.4 mg en 5 mi de solución salina para administrar lentamente; si no hubiere respuesta se harán inyecciones adicionales.

CRÓNICA

La morfina y todos los opiáceos así como las drogas emparentadas químicamente con ellos tienen como característica fundamental producir hábito, acostumbramiento, tolerancia, dependencia física y ADICCIÓN.

A su vez la administración repetida de estas sustancias produce **tolerancia,** en forma que el adicto requiere dosis cada vez mayores para conseguir la llamada sensación de "alivio" que ellos describen: la literatura proporciona un caso curioso en Inglaterra, un morfinómano que requería 2 gramos diarios de la droga para no caer en síndrome de abstinencia.

La tolerancia (capítulo 7) suele ser cruzada con la mayoría de opiáceos, se presenta más fácilmente con dosis grandes a intervalos cortos que con dosis pequeñas o intervalos más largos; las acciones analgésica, euforizante y de depresión respiratoria son las más suceptibles de tolerancia.

No ha sido fácil discernir con precisión y consenso los términos involucrados en la farmacodependencia, esto es: dependencia física, síquica, abuso y adicción. Intentaremos aproximaciones que nos permitan la comprensión de las explicaciones que usaremos en este texto.

Como **dependencia** estableceremos un síndrome tóxico causado por drogas generalmente depresoras del sistema nervioso central, caracterizado por dos síntomas esenciales: tolerancia y abstinencia, que obliga al consumidor a persistir en el uso del fármaco a pesar de los problemas creados y de los cuales está consciente. La dependencia es síquica cuando la tendencia al consumo nace de la necesidad de satisfacer necesidades subjetivas creadas por las sustancias; pero se convierte en dependencia física cuando las condiciones fisiológicas del organismo se adaptan a un mecanismo homeostásico nuevo creado por el opiáceo, sin cuya presencia no es factible el desempeño normal.

Desarrolladas la tolerancia cuanto la dependencia, son precursores fundamentales para la **adicción o abuso,** estado en el cual adviene la tendencia compulsiva que lleva a buscar y administrarse la sustancia adictógena, pese a todos los riesgos.

Estas precisiones son necesarias pues en la práctica operan muchos escalones clínicos que son difusos e imprecisos, así; los pacientes con dolor crónico por cáncer desarrollan tolerancia y dependencia pero la adicción es excepcional, de tal modo que, para suprimir en ellos la medicación, basta disminuir las dosis progresivamente y no se presentará abstinencia.

Los mecanismos celulares implicados en la tolerancia y dependencia no son claros pero la administración crónica de drogas adictógenas produce aumento en la actividad de adenilato ciclasa e incremento intracelular de cAMP especialmente en el núcleo acumbens, parte de él se convierte en adenosina la cual actuando en receptores A_1 presinápticos inhibe la liberación de glutamato y así impide la hiperexcitabilidad neuronal que ocurre durante el retiro de la droga. Además, es evidente que el mecanismo de gratificación responsable para la administración repetida de estas drogas usa la vía dopaminérgica que conecta el núcleo acumbens con la región límbica con mediación de receptores D_3.

La farmacodependencia a opiáceos es multifactorial y depende de las características de la droga, de las condiciones peculiares del sujeto y del entorno social en el cual se desenvuelve. La droga ha de tener un carácter fundamental, crear la necesidad de refuerzo o recompensa, esto es, crear en el consumidor condiciones de satisfacción o placer que lleven a la administración repetida de la sustan-

cia. Se sabe que en el cerebro el hombre ha desarrollado circuitos interconectados que refuerzan conductas de supervivencia y anulan conductas lesivas; la activación de estos circuitos crea un estado compulsivo para mantener el placer sobre el dolor, la plenitud sobre el hambre; sin embargo, la activación debe realizarse con estímulos sostenidos, reforzadores que al parecer trabajan en el sistema dopaminérgico de la región mesolímbica y mesocortical del telencéfalo. Las drogas adictivas pueden reemplazar a neurotransmisores putativos creando tal estado de euforia que se vuelve crucial para la autoestimulación, sensibilización conductual y dependencia producida por varias drogas de abuso.

Como quiera que fuere, es indudable que parecen intervenir factores genéticos en la aparición de la tolerancia, en animales por ejemplo, "la preferencia" y autoadministración de drogas muestra claras diferencias genéticas y en la especie humana, ellas no son suficientes o por lo menos estarían moduladas por influencias ambientales; por esto, lo mejor sea convenir que la adicción a drogas es un complejo proceso biológico mediado por factores genéticos y ambientales y por una interacción crítica entre ellos.

Cuando se suprime el opiáceo, la célula nerviosa (especialmente la del sistema límbico) tiene amplio margen para formar AMP cíclico y lo forma como respuesta a un estímulo específico, ello explicaría el fenómeno de abstinencia.

El acostumbramiento, se ha demostrado, no causa lesiones en el SNC, que no sean los cambios conductuales y la predisposición para las intoxicaciones, baste recordar que un médico de 94 años con 62 de drogadicción nunca presentó signos de deterioro síquico o físico que no sean los que correspondián a los involutivos propios de la edad; los riesgos del acostumbramiento guardan relación con la continua administración parenteral de los opiáceos que suelen producir trastornos infecciosos o virales siendo los más frecuentes: hepatitis viral y endocarditis bacteriana, abscesos, polineuropatía aguda, tromboflevitis, SIDA y otras. Siendo la morfina un gran analgésico es claro que en el morfinómano pueden enmascararse algunos cuadros que se manifiestan por dolor, signo de ello son las quemaduras producidas por el cigarrillo.

Lo más grave de la narcomanía está dado por los efectos nocivos para la sociedad y el individuo; crímenes, interrupción del trabajo, aislamiento social, persecución, encarcelamiento, asalto y robo.

Síndrome de abstinencia. El morfinómano que deja bruscamente de administrarse la droga presenta una serie de signos y síntomas provocados por la supresión del fármaco que se designan como síndrome de abstinencia o de supresión y que se convierte en prueba inequívoca de la existencia de dependencia física. Aparecen los primeros síntomas (bostezos, lagrimeo, rinorrea, sudor, midriasis) entre 8 a 72 horas (según la semivida de la droga adictiva) para desaparecer espontáneamente al cabo de ocho días. Progresivamente va presentando: erizamiento de la piel, agitación, inquietud, taquicardia, taquipnea, hipertensión, anorexia, temblores musculares, náuseas, vómitos y en el climax de la abstinencia pueden asomar convulsiones, fiebre, hiperventilación, agresividad y deseo incontenible de buscar y conseguir la droga a costa de lo que fuere, ya que pierde el sentido de autocrítica en ese instante.

El tratamiento de la abstinencia por opiáceos es bastante dificultoso, requiere el esfuerzo de un equipo de gentes especializadas e incluirá: sicoterapia, terapia ocupacional, reducción progresiva de las dosis, reemplazo con otros narcóticos siendo el preferido la metadona, cuya dosis de inicio es de 30 mg. En los últimos años se viene utilizando el **acetilmetadol o levometadil** (Orlaam) un derivado de la metadona que es capaz de evitar los síntomas de supresión hasta por 72 horas por su $t^{1}/_{2}$ prolongada, es un hipno-analgésico de fácil absorción intestinal que se administra en dosis de 80 mg tres veces por semana, en días alternos.

Finalmente, la hipótesis de la hiperexcitabilidad noradrenérgica en este síndrome así como la participación de vías dopaminérgicas del sistema nigroes-triado en la dependencia física a morfina, ha estimulado el uso de **clonidina,** un conocido alfa-2 agonista que ha demostrado ser capaz de suprimir los síntomas de abstinencia especialmente el componente neurovegetativo y llevar al drogadicto a la desintoxicación a corto plazo. Se administra en dosis de 0.4 mg al día y se va aumentando según respuesta hasta 1-2 mg Pero clonidina produce hipotensión arterial y por ello se prefiere su derivado **lofexidina** (Bitroflex) que se admininistra a razón de 0.2 mg cada 12 horas, se aumenta gradualmente la dosis hasta un máximo de 2.4 mg/día. Un método ultrarápido de detoxificación consiste en sedar al paciente con midazolam y aplicar naloxona IV.

2. DERIVADOS DE SÍNTESIS

El afán de controlar el dolor en sus distintas manifestaciones evitando la adicción, ha estimulado la búsqueda de nuevas sustancias de esta familia, de modo que sus integrantes son hoy numerosos, podemos clasificarlos en tres grupos:

a) Grupo de la meperidina (Pethidine, Demerol); alfaprodina (Nisentil), anileridina (Leritina), difenoxilato (Lomotil), loperamida (Imodium),

TABLA 63 - II
Potencia analgésica de los hipnoanalgésicos sintéticos

NOMBRE	POTENCIA ANALGESICA	DEPRESION RESPIRATORIA	ABSORCION ORAL	DURACION EFECTO (h)
Morfina	1	1	regular	4
Meperidina	0.1	0.1	regular	2-4
Pentazocina	0.6	0.5	aceptable	2-3
Propoxifeno	0.03	0.001	buena	4-6
Metadona	1	0.9	buena	6-8
Levorfanol	1.5	0.5	regular	2-4
Dextromoramida	10	5	escasa	2-4
Fentanilo	100	0.8	nula	1-2

etoheptazina (Zactrim), fentanilo (Sublimase), sufentanilo (Sufenta), alfentanilo (Alfenta), remifentanilo (Ultiva), bremazocina.

b) Grupo de la metadona (Dolofina, Amidona): dextromoramida (Dauran), propoxifeno (Darvón), piritramida (Dipidolor).

c) Grupo del morfinano y del benzomorfano: levorfanol (Dromoran), dextrometorfano (Benylin)

Propiedades farmacológicas

Tienen aproximadamente las mismas que morfina con algunas diferencias más de tipo cuantitativo. Algunas moléculas son hasta 80.000 veces más potentes que morfina como analgésicas, pero también ofrecen serios efectos indeseables por lo que su uso preferente es veterinario. El fentanilo es 80-100 veces y sufentanilo 1000 veces más potente que morfina, el propoxifeno, analgésico de automedicación en la mayor parte de países exhibe la mitad de potencia analgésica que codeína pero es más potente que aspirina, 90 mg de dextropropoxifeno ejercen igual analgesia que 600 mg de aspirina con la cual tiene actividad sinérgica. (Tabla 63-II).

Sobre el sistema nervioso central su acción predominante es la analgésica así para el dolor visceral como el somático, por incremento central del umbral doloroso y alteración de la reacción afectiva al dolor.

Todas estas sustancias son capaces de producir sueño aunque en este aspecto son menos potentes que la morfina, algunas como la meperidina, la metadona y la pentazocina pueden dar sedación, excitación y euforia. Todas producen miosis, tienen escasa actividad como antitusígenos excepto el isómero dextrógiro del levorfanol llamado **dextrometorfano** que es potente antitusígeno no analgésico, no hipnótico ni adictivo, se ha mostrado útil para controlar convulsiones y muestra acciones neuroprotectoras tanto en la neurotoxicidad inducida por glutamato como en la isquemia cerebral o la hipoxia del recién nacido, quizá parte de estos efectos tengan relación con el antagonismo que ejercita sobre los receptores sigma. Todas las sustancias del grupo deprimen la respiración en forma menos intensa que la morfina, la miosis no es constante y las náuseas y vómitos son menos frecuentes.

Prácticamente no afectan el aparato cardiovascular aunque dosis altas producen hipotensión y disminución de la frecuencia cardíaca sin embargo, la meperidina administrada por vía intravenosa, aumenta la frecuencia a veces en forma excesiva.

Tienen acción espasmolítica tipo papaverina siendo la más potente en este sentido petidine, pero en el tracto biliar producen espasmo de la fibra lisa. En el grupo de meperidina, los derivados **loperamida y difenoxilato** tienen actividad selectiva como constipantes y aunque el uso prolongado suele crear cierto grado de tolerancia, sirven para tratar sintomáticamente la diarrea, sin embargo, dosis

TABLA 63 – III

Analgésicos opioides

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
ALFENTANILO (Alfenta) (Rapifen)	IV 50-100 mcg/kg en 10 min tos. 0.5-1 mcg/kg/min.	Amp. 500 mcg/ml en 2-5-10 y 20 ml.
ANILERIDINA (Leritina)	Oral: 25-50 mg c/6 h. Parenteral 50 mg c/6 h.	Tab. 25 mg. Amp 25 mg.
CODEINA (Paveral)(Galcodina)	Oral: 10-60 mg c/día Parenteral 30 mg 4 v/día	Amp. 15-30 mg. Jbe. 250 mg Tab 15-30-60 mg.
DEXTROMORAMIDA (Palfium)	Oral-Parenteral 5-20 mg/día	Tab. 5-10 mg Amp. 5-10 mg. Sup. 10 mg.
DEXTROPROPOXIFENO (Algafán*, Darvón*, Acrogésico*)	Oral-Parenteral 75 mg c/6 h.	Cáp 65 mg Amp. 75 mg.
ETOHEPTAZINA (Zactrin)	Oral: 75-150 mg c/8 h.	Tab. 75 mg
FENAZOCINA (Narfán)	Oral: 5-20 mg. Parenteral 1-3 mg.	Amp. 2 mg/ml Tab. 5 mg.
FENTANILO (Sublimase, (Fentanyl)*	Parenteral 50-600 mcg.	Amp. 50 mcg/ml. Parch. T.D. 2.5, 5, 7.5 mg.
HIDROCODONA (Dicodid)	Oral 5-10 mg 3 v/día	Tab. 5 mg. Jbe.
HIDROMORFONA (Dilaudid)	Parenteral 2 mg c/4-6/h. Oral: 2 mg. c/4 h.	Amp. 2-3-4 mg. Tab. 1, 2, 3, 4 mg. Susp. 3 mg.
LEVORFANOL (Levo-Dromoran)	Oral y Parenteral 2 mg.	Tab. 2 mg. Amp. 2 mg.
METADONA (Amidona, Dolofina)	Oral: 5 mg c/6 h. Parenteral 5 mg.	Tab. 2.5, 5-10-40 mg. Amp. 2 mg/ml.
MEPERIDINA* o PETIDINE* (Demerol, Dolantin)	Oral-Parenteral 100 mg c/6 h	Tab. 50-100 mg. Amp. 50-100 mg.
MORFINA*	Parenteral 10 mg. Epidural 5 mg. Intratecal 0.2 - 1 mg. Oral 20-75 mg c/4-6 h.	Amp. 10 mg. Gotas 10-20 mg/5 ml. Supost. 5-10-20 mg. Tab. 10, 20 mg.
OXICODONA (Proladona) (oxycontin)*	Oral, S.C. IM. 5-20 mg.	Sup. 30 mg. tab 10 mg. Amp. 10 mg/1 ml.
OXIMORFONA (Numorfán)	I.M. 1mg. c/8 horas Rectal 5 mg c/6 h.	Amp. 1 mg. Sups. 5 mg.
REMIFENTANILO *. (Ultiva)	IV 0.5-1 mcg/kg/min	Amp. 1-2 y 5 mg
SUFENTANILO (Sufenta)	Infusión 8 mcg/kg	Sol. 50 mcg/ml/1-2-5 ml.
TRAMADOL (Tramal)*	Oral: hasta 400 mg/día Parenteral 50 mg c/vez	Amp. 50 mg/ml. Comp. 100 mg. Supost. 100 mg.
PENTAZOCINA (Sosegon, Talwin)	Oral: 25-100 mg c/4 h. Parenteral 30 mg c/4 h.	Cáp 25 y 50 mg. Amp 30 mg/1 ml

TABLA 63 - IV
Estudio comparativo de varios antagonistas de analgésicos opiáceos

DROGA	Dosis analgésica equivalente	Equivalente antagónico para morfina	Posibles receptores ocupados
MORFINA	1	_ _	μ, κ_1, κ_3
NALORFINA	1	1	κ_0
NALBUFINA	1	4	κ_1, κ_3
BUTORFANOL	0.2	20	μ, κ_1
PENTAZOCINA	4	50	μ, κ_1
PROPIRAM	9	192	μ
BUPRENORFINA	0.04	0.1	μ
NALOXONA	——	0.4	κ, δ

altas de estas sustancias producen efectos sicológicos que reproducen aquellos de la morfina.

Sobre el útero aumenta la frecuencia, amplitud e intensidad de las contracciones durante el parto pero las vuelven menos perceptibles, no interfieren en la involución uterina postparto ni aumentan la hemorragia puerperal.

Absorción, destino y eliminación

Se absorben por todas las vías de administración aunque la potencia disminuye cuando se dan por vía oral, excepto la metadona que tiene excelente absorción oral y en ella no se justifica la administración parenteral; se metabolizan en el hígado siendo excretados sus productos por el riñon; el tiempo medio de acción es de alrededor de 6 horas. Petidine se metaboliza en hígado a metabolitos activos como normeperidina y ácido meperidínico y el difenoxila-to a difenoxina con igual potencia farmacodinámica que el precursor.

Farmacopatología

Todas estas sustancia producen acostumbramiento, tolerancia, dependencia física y adicción, siendo la menos potente en este sentido el propoxifeno; la intoxicación aguda es semejante a la producida por morfina y el tratamiento igual que la adicción o el síndrome de abstinencia deben consultar las medidas tomadas para el caso de la morfina.

Petidine causa astenia, disforia y en dosis altas convulsiones; estas parecen deberse sobre todo al metabolito normeperidina e igual que ocurre con el fentanilo, posiblemente las convulsiones se producen por acción de los opioides sobre el sistema dopaminérgico del striatum.

Dextropropoxifeno usado en gestantes cerca del término ha provocado síndrome de retirada en el neonato y conjuntamente con bebidas alcohólicas, severa depresión del centro respiratorio y muerte.

Usos clínicos

Como analgésicos fundamentalmente el fentanilo, sustancia que unida al droperidol se utiliza para anestesia general, la llamada neurolepto-analgesia. Los congéneres de fentanilo: alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo se usan como adyuvantes en anestesia y para tratar el dolor crónico ya endovenosos o por vía intratecal.

Los derivados loperamida y difenoxilato se usan en el tratamiento sintomático de la diarrea conjuntamente con adecuada hidratación y otras medidas específicas. Codeina y dextrometorfán son útiles como antitusígenos.

Metadona y su derivado levometadil son útiles en el tratamiento de restitución de usuarios compulsivos de heroína y en el síndrome de abstinencia por opioi-des. Ver dosis en la Tabla 63-III.

3. AGONISTAS/ANTAGONISTAS MIXTOS

Se encuentran en este grupo las siguientes sustancias:

- Dezocina
- Butorfanol
- Nalorfina
- Nalbufina
- Levalorfan
- Pentazocina

Su característica es competir con los receptores de la morfina o receptores μ y a la vez ejercer acción agonista parcial sobre los receptores κ y δ propios de la nalorfina. Clínicamente producen síntomas subjetivos, disforia

aguda y efectos sicotomiméticos, tienen acción analgésica incluso más potente que la morfina (butorfanol) y su administración crónica puede determinar dependencia y adicción.

La nalorfina produce analgesia equipotente a la morfina, deprime el centro respiratorio, tiene acción antitusiva pero se acompaña de disforia, trastornos mentales, alucinaciones, lo que impide utilizarla como analgésico. (Tabla 63-IV).

La **pentazocina,** funciona como agonista kapa y sigma y antagonista débil de mu, se la ulitiza fundamentalmente como analgésico en el dolor crónico severo, dolores postoperatorios y obstétricos, dolor cancerígeno y otros, es aproximadamente 1/6 de potente con respecto a la morfina e igual que ella produce dependencia y tolerancia aunque en este sentido es inferior a morfina. Da también depresión respiratoria, muy ocasionalmente efectos sicotomiméticos pero se contraindica en dolores anginosos puesto que aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio, incrementa la presión arterial sistémica y pulmonar y la presión venosa central especialmente en enfermos coronarios.

Tiene la ventaja de que puede administrarse por vía oral, es cinco veces menos potente como antagonista que la nalorfina y puede desencadenar síndrome de abstinencia en adictos a morfina. Produce efectos colaterales similares a la morfina, ocasionalmente da euforia, diaforesis, constipación, retención urinaria e hipertensión transitoria.

La administración crónica lleva a dependencia síquica y física y la suspensión abrupta da síndrome de retirada que cede a la readministración de pentazocina o de alguna benzodiazepina.

La nalbufina está relacionada estructuralemente con la naloxona pero su perfil farmacológico se aproxima a la pentazocina aunque parece ejercer menores efectos sicotomiméticos con respecto a ella. Produce también depresión de la función respiratoria y es ligeramente más potente que la morfina como analgésico. No produce los efectos cardiocirculatorios de pentazocina.

El butorfanol es igualmente un narcótico de perfil parecido a pentazocina, siendo 20 veces más potente como analgésico que ella y 4 más que la morfina.

Es menos potente que naloxona como antagonista de morfina, se absorbe rápidamente luego de administración IM, la $t_{1/2}$ plasmática es de 3 horas e igual que pentazocina produce efectos colaterales aunque la dependencia es muy rara ; para el control del dolor hay un spray nasal de fácil y útil manejo.

4. AGONISTAS PARCIALES

El agonismo parcial de estas sustancias corresponde al ejercido por la morfina, se encuentran en este grupo: **Profadol, propirán y buprenorfina.**

Estos narcóticos tienen propiedades similares a la morfina, siendo más potentes que ella como analgésicos, presentan escasa predisposición al hábito y la dependencia.

La **buprenorfina** es la sustancia más representativa del grupo con un poder analgésico 50 veces superior a morfina y de 8 horas de duración; se une a los receptores μ, pero la interacción es difícilmente reversible; en forma que el efecto es más prolongado que el de morfina y, en caso de intoxicación, naxolona tiene poco beneficio, son útiles el doxapram y la niketamida. Se absorbe por vía oral pero tiene baja biodisponibilidad por lo que se prefieren las vías parenteral y sublingual. Se elimina el 70% en forma activa por la bilis y el resto por orina. Los efectos indeseables son los mismos de todo el grupo de sustancias.

Antagoniza la depresión respiratoria producida por dosis anestésicas de fentanilo e induce abstinencia en sujetos que están recibiendo opioides por varias semanas. (Dosis en Tabla 63-V).

5. ANTAGONISTAS PUROS

Son aquellos que tienen afinidad pero no ejercen actividad intrínseca sobre los receptores μ, κ, δ; están desprovistos de actividad analgésica, no producen síntomas de carácter subjetivo, pueden precipitar el síndrome de abstinencia en sujetos adictos a morfina y antagonizan todos los efectos farmacológicos de los agonistas narcóticos. En este grupo se encuentran la **naloxona y naltrexona,** siendo esta última más potente que la primera. Las dos no producen tolerancia ni llevan a dependencia. Naloxona produce facilitación de la memoria en animales de experimentación. Se absorben fácilmente por todas las vías, pero la naloxona tiene una tasa de inactivación hepática muy alta, por procesos de glucuronoconjugación; esto hace que se use de preferencia la vía parenteral. Se excretan rápi-

TABLA 63 - V

Principales agonistas parciales y antagonistas de analgésicos opiáceos

DROGA	DOSIS	FORMA FARMACEUTICA
CICLAZOCINA	Or. 10-2- mg/día	Tab. 5-10 mg.
BUPRENORFINA (Transtec)	I.M., I.V. 0.3-0.6 mg/c/6h.	Amp. 0.3 mg. Tab. 300 mcg. Parche transdirmico
BUTORFANOL (Stadol)	I.M. 2mg c/4 horas I.V. 1 mg c/4 h.	Amp. 1-2 mg.
DEZOCINA (Dalgan)	I.M.-I.V. 10 mg c/vez	Amp. 10 mg.
LEVALORFAN (Lorfán)	I.V. 0.5-2 mg c/vez	Amp. 1 mg/ml.
MEPTAZINOL (Meptid)	I.M., I.V., 50-100 mg c/4h. Oral: 200 mg c/4 h.	Tab. 200 mg. Amp. 100 mg.
NALORFINA (Nalina, Letidrona)	I.V. 5-10 mg c/vez	Amp. 10 mg/ml.
NALOXONA (Narcán)	S.C., I.M., I.V.: 400 mcg. repetir c/3 mt.	Amp. 400 mcg/ml.
NALTREXONA (Nalorex)	Or.: 20-160 mg/día	Tab. 50 mg.
NALBUFINA (Nubain)	Part. 10 mg c/4 h.	Amp. 10 mg/ml/1-2 ml.
PROPIRAM (Algeril)	Or.: 75-150 mg. Rectal 50 mg.	Tab. 75-150 mg. Sup. 50 mg.

damente por la orina con una vida media plasmática bastante corta.

Naltrexona es menos utilizada que naloxona pero la duración de su efecto es más prolongado, con 15 mg pueden antagonizarse los efectos de morfina durante 48 horas. Por ello esta sustancia es útil en tratamientos de mantenimiento para conseguir recuperación de drogadictos, aunque puede producir toxicidad hepática, de modo que en el curso del tratamiento el aumento de transaminasas debe obligar la suspensión.Últimamente se han sintetizado antagonistas más selectivos como norbinaltorfimina, naltrindol, naloxonazina cipridima y otros que no han ingresado a uso clínico.

Estas drogas tienen interés en el tratamiento de la intoxicación aguda por morfina y otros opiáceos. Lo importante de su acción consiste en antagonizar la depresión respiratoria, pero la dosis de alguno de ellos debe ser limitada (no más de 40 mg de nalorfina) pues al tener acción agonista parcial en dosis altas pueden llegar a deprimirla más.

Son útiles para hacer el diagnóstico de dependencia física en sujetos habituados a opiáceos, toda vez que desencadenan abstinencia; para ello basta administrar 15 mg de nalorfina u 800 mcg de naloxona y el sujeto problema presenta los síntomas característicos del síndrome de abstinencia.

Finalmente, se utilizan para prevenir la recaída en individuos dependientes. La naltrexona se está utilizando en el tratamiento del alcoholismo crónico (capítulo 61)

TABLA 63-VI
Terapia inicial para diferentes niveles de dolor según la OMS

Nivel	Valoración	Recomendación	Fármacos
Dolor pequeño	1 - 3	Analgésico no opioide tomado en forma regular.	• Acetominofeno 650mg c/4h • Idem 1g c/6 h. • Ibuprofeno 600mg c/6 h.
Dolor moderado	4 - 6	Añadir opiáceo de potencia moderada no p.r.n.	• Acetominofeno 325mg con 60mg de codeína c/4 h. • Acetominofeno 325mg con oxicodona 5mg c/4 h. • Tramadol 50mg c/6 h.
Dolor severo	7 - 10	Opiáceo potente administrado, no p.r.n.	• Morfina 15mg c/4 h. • Hidromorfona 4mg c/4 h. • Morfina de liberación lenta 60mg c/8 h.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

AKIL,h.; MENG,F.; DEVINE.DP.; and WATSON, SJ.: Endogenous opioids: overview and current issues. Drug Alcohol Depend., 51:127, 1998.

BEST, SE, OLIVERO, NK., and KOSTEN.TR.: Opioid addiction: recent advances in detoxification and maintenance therapy. Drugs 6:301, 1996.

BONCI,A.,BERNARDI,G., et al.:The dopamine contai-ning neuron:maestro or simple musician in the orchestra of addiction? TIPS, 24 (4): 172, 2003.

COX, S., and ALCORN, R.: Lofexidine and opioid with-drawal. Lancet 345:1385, 1995.

DEVINE DP., WATSON,S., and AKIL.H.: Nocicepti-n/orphanin FQ regulates neuroendocrine fünction of the limbic hypothalamic pituitary adrenal axis. Neuroscience, 102:541, 2001.

ELLIOT, K., et. al. The NMDA receptor antagonist LY274614 and MK 801, and nitric oxide synthase inhibitor. NG-nitrol-1-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu morphine but not to kappa opioids. Pain, 56:69, 1994.

GEORGE, F., and GOLDBERG, S.: Genetic approaches to the analysis of addiction proceses Trends Pharmacol Sci. 10:78, 1989.

HILL RG. Analgesic drugs in development. In: McMahon SB (ed) Wall and Melzack's textbook of pain 5th ed. Elsevier Edinburgh, 2006.

KOLESNIKOV, Y.A., Macceini, M.L. and Pasternak, GW. Laminocyclopropane carboxilic acid prevenís mu and delta opioid tolerance. Life sci. 55:1393. 1994.

MILLAN, J.M. Kappa receptors and analgesia. Trends Pharmacol Sci. 11:70, 1990.

PASTERNAK, G.W.: Múltiple morphine and encephalin receptors and the relief of pain. JAMA, 259:1362, 1988.

PASTERNAK, G.W: Pharmacological mechanism of opioid analgesic. Clin. Neuropharmacology, 16:1, 1993.

REISINE, T. and Bell, G.I.: Molecular biology of opioid receptors. Trends Neurosci. 16:506, 1993.

ROWBOTHAM MC et al. Oral opiod therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. N Engl J Med 27:348, 2003.

SHUG, S.A. et. al. Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Safety 7:200, 1992.

SIMONDS. W.F.: The molecular basis of opioid receptor fünction. Endocr. Rev. 9:200, 1988.

TORTELLA, F.S., Pellicano, M. and Bowery, N.G.: Dextrometorphane and neuromodulation: old drug coughs up new activities. Trends Pharmacol Sci. 10:500, 1989.

VALLEJO R et al. Opioid therapy and immunosuppression: a review. Am. J. Ther 11:354, 2004.

WALLER, D. Opioid analgesics: differences and similarities. Prescribers, J; 33:227, 1993.

WODAK, A. Managing illicit drug use: a practical guide. Drugs 47:446, 1994.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 64

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

Edgar Samaniego Pontón

INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta aproximadamente al uno por ciento de la población mundial y constituye una de las afecciones neurológicas más frecuentes. La crisis convulsiva tónico-clónica es conocida desde la antigüedad remota. En el antiguo Egipto y en la Grecia clásica, la epilepsia se consideró una enfermedad de causa sobrenatural, concepciones que se mantuvieron hasta finales del siglo XVIII o principios del XIXy dejaron en la sociedad una honda huella de incomprensión y prejuicios que todavía no han desaparecido por completo. Afortunadamente, estas concepciones erróneas están cambiando, gracias al avance de los conocimientos sobre la etiología y mecanismos de las crisis epilépticas y al desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas.

Una crisis epiléptica es una manifestación clínica que en la mayoría de los casos se origina por una descarga paroxistica anormal y excesiva de un conjunto de neuronas cerebrales. Por tanto, para que cualquier acontecimiento clínico pueda ser considerado como una crisis epiléptica, debe originarse en estructuras neuronales y en la mayoría de los casos ser corroborado con electroencefalografia. Sin embargo, el diagnóstico de epilepsia es un diagnóstico clínico.

Un síndrome o enfermedad epiléptica es una alteración cerebral que se caracteriza por la repetición crónica de crisis epilépticas, espontáneas o provocadas por diversos factores desencadenantes. En la actualidad sólo están identificadas unas pocas entidades nosológicas epilépticas, el mayor número de epilepsias corresponden a síndromes más o menos caracterizados.

CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA

Gracias a la caracterización genética de numerosos síndromes epilépticos y a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que desencadenan convulsiones, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) actualizó en el 2009 la clasificación de las epilepsias. La nueva propuesta de la Clasificación Revisada de Epilepsias y Síndromes Epilépticos es abandonar los términos: idiopático, sintomático y criptogénico. El objetivo principal de la nueva clasificación es facilitar la categorización de síndromes epilépticos y convulsiones; a diferencia de clasificaciones anteriores, el nuevo sistema pretende ser flexible y trata de incorporar correlaciones clínicas y electroencefalográficas.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS POR EL TIPO DE ORIGEN

Para propósitos clínicos, las crisis epilépticas pueden clasificarse en focales (locales o parciales), generalizadas (convulsivas o no convulsivas) y crisis inclasificables. Las crisis focales se originan primordialmente en redes neuronales de un hemisferio cerebral, en tanto que las crisis generalizadas se originan en redes neuronales distribuidas en los dos hemisferios. La nueva recomendación es abandonar el concepto de crisis parciales simples y parciales complejas. La diferencia principal entre estos dos tipos de crisis parciales es la preservación de la conciencia, la nueva clasificación recomienda abandonar esta diferenciación ya que es limitada, aunque para propósitos semiológicos, la descripción del estado de conciencia puede ser utilizada.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Con la nueva clasificación (2009), la ILAE reemplaza la designación epilepsia idiopática por epilepsia genética (o presumiblemente genética). El concepto de epilepsia genética sugiere que las crisis epilépticas son el resultado de un defecto genético y constituyen una de las principales características de la entidad. La categorización de epilepsia genética no excluye la influencia de factores ambientales en la expresión de la enfermedad. En vez de "sintomática", el término estructural o metabólico es recomendado. Lesiones estructurales incluyen accidentes cerebrovasculares, trauma e infección. Sin embargo, defectos estructurales también pueden tener origen genético, como en el caso de las malformaciones corticales de la esclerosis tuberosa. Finalmente, la nueva clasificación recomienda reemplazar el término criptogénico por "epilepsia de causa desconocida". Desafortunadamente, este tipo de epilepsias constituyen un tercio de todas las epilepsias.

EPIDEMIOLOGÍA

Las epilepsias afectan a personas de todas las edades, si bien existen diferencias marcadas en la incidencia según la edad. Está ampliamente demostrada una tasa particularmente alta en niños, sobre todo en el primer año de vida, y un segundo pico de incidencia en las últimas décadas de la vida. Combinando la incidencia de crisis aisladas con la de crisis recurrentes, se ha calculado que el 5,9% de la población total puede experimentar por lo menos una convulsión no febril a lo largo de su vida.

FISIOPATOLOGÍ A DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

La crisis epiléptica se caracteriza por una descarga neuronal anormal, exagerada, de inicio brusco, y generalmente autolimitada en segundos o minutos. En las crisis focales la descarga se inicia en un grupo limitado de neuronas y se extiende a las zonas vecinas, mientras que en las crisis generalizadas se produce una descarga inicial simultánea de toda la corteza cerebral. Los mecanismos subyacentes a esta descarga anormal son el aumento de señales excitadoras o el fallo de sistemas inhibidores neuronales. En modelos animales se han podido producir áreas hiperexcita-bles, epileptógenas, mediante descargas eléctricas continuadas sobre un área de corteza sana, el llamado fenómeno de Kindling (encendido).

El neurotransmisor inhibidor ácido gamma aminobutírico (GABA), y el sistema excitador glutamato aspartato juegan un papel fundamental en la patogénesis de las epilepsias. En modelos animales se ha podido inducir crisis epilépticas por deficiencia de GABA. Aunque no puede considerarse como un hecho universal, el mecanismo potenciador de la transmisión GABA de varios de los antiepilépticos apoya la importancia de este neurotransmisor en el desencadenamiento de las crisis epilépticas. El glutamato, por su parte, actúa también a través de distintos tipos de receptores, siendo los más importantes los receptores N metil D aspartato (NMDA) y d-amino-3 hidroxi 5 metil 4 isoxazolpropionato (AMPA). Se ha comprobado una hipersensibilidad a agonistas NMDA en receptores del hipocampo de ratas con tendencia a sufrir crisis epilépticas inducidas mediante estimulación eléctrica repetitiva, y también en humanos con epilepsia focal. En focos epilépticos se ha detectado un déficit de la enzima glutámico-descarboxilasa, lo que apoyaría la activación glutaminérgica como mediadora de crisis epilépticas. También puede estar implicado en la génesis de las crisis un déficit en los receptores $GABA_A$ (afines a benzodiazepinas). Por tomografía por emisión de positrones, usando un ligando del receptor de benzodiazepinas, se ha comprobado una disminución de estos receptores en focos epilépticos de humanos con epilepsia focal. También es importante el papel del neurotransmisor adenosina, que actúa sobre receptores presinápticos regulando la liberación de aminoácidos excitadores. Aunque no hay datos concluyentes sobre una alteración primaria de la función de las monoaminas en las epilepsias parciales o generalizadas, se han encontrado en el síndrome de West alteraciones que sugieren una función anormal de la serotonina (5 HT). También se ha descrito una alteración de la función de la 5 HT en mioclonías y epilepsias mioclónicas progresivas. En la epilepsia fotosensible se ha encontrado un déficit de la transmisión dopaminérgica cortical.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

El tratamiento farmacológico de las epilepsias se inició a finales del siglo XIX con la introducción de los bromuros por Sir Charles Locock. En 1912 se empezó a usar el fenobarbital como anestésico y en el mismo año Hauptmann señaló su utilidad en las epilepsias. Desde entonces fue prácticamente el único antiepiléptico durante un cuarto de siglo, hasta que las investigaciones de Merritt y Putnam a finales de 1930 dieron lugar a la introducción de la fenitoína, a la que han seguido un número importante de fármacos.

En sentido estricto, antiepiléptico significa que previene el desarrollo de la epilepsia, mientras que anticonvulsivante se limita al control de la actividad paroxística que da lugar a la crisis epiléptica. En el momento actual no está demostrado que las drogas disponibles tengan verdaderos efectos antiepilépticos. A pesar de ello, el término antiepiléptico es el que se ha popularizado y se usa como sinónimo de anticonvulsivante.

Al ser GABA uno de los neurotransmisores inhibidores más importantes del cerebro, el mecanismo de acción de muchas drogas antiepilépticas es potencializar el efecto GABAergico. De los tres receptores GABA identificados (GABA$_A$, GABA$_B$ y GABAc), GABA$_A$ es el que tiene afinidad por benzodiazepinas y barbitúricos. Una vez activado, este receptor abre los canales de cloro provocando hiperpolarizacion neuronal. Nuevas drogas antiepilépticas como la tiagabina y vigabatrina potencializan el sistema GABAergico. La primera inhibe la recaptación neuronal de GABA, mientras que la segunda aumenta la concentración sináptica de GABA por inhibición de GABA-aminotransferasa. Gabapentina, una droga diseñada como precursor de GABA, aumenta GABA a nivel de la sinapsis y además disminuye la entrada de calcio a las neuronas mediante una subunidad voltaje-dependiente de los canales de calcio. Antiepilépticos convencionales, como la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, generalmente inhiben las corrientes de sodio. Otros como las benzodiazepinas, fenobarbital y el valproato, aumentan la inhibición GABAergica. La etosuximida, controla las ausencias al disminuir las corrientes de calcio a través de canales T. Antiepilépticos nuevos, que inhiben canales de sodio voltaje dependientes incluyen la lamotrigina y oxcarbamazepina. Otros antiepilépticos ejercen su acción sobre receptores del neurotrasmisor excitatorio glutamato, estos incluyen fenobarbital, felbamato y topiramato. Estos tres últimos además actúan sobre los canales de sodio.

EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

Todos los antiepilépticos tienen capacidad de provocar reacciones tóxicas de intensidad variable. Los efectos adversos de los antiepilépticos se producen por diversos mecanismos: intoxicaciones, efectos sobre procesos metabólicos y reacciones idiosincrásicas y de hipersensibilidad (Tabla 64-I).

INTOXICACIONES

Son más frecuentes con niveles de antiepilépticos por encima del rango terapéutico. Algunos pacientes susceptibles (ancianos, enfermos hepáticos o renales) pueden presentar signos de intoxicación con niveles moderados. Cuando un paciente está tomando varios antiepilépticos, es difícil establecer cuál de ellos es el responsable de los síntomas de intoxicación. En estos casos, la determinación de niveles será la que ayude a establecer el diagnóstico definitivo. En ocasiones, la intoxicación ocurre a causa de metabolitos. En el caso del ácido valproico, uno de sus metabolitos, el ácido propiónico, puede inhibir la sintetasa mitocondrial de carbamil fosfato y provocar hiperamonemia con encefalopatía.

Las reacciones idiosincráticas y de hipersensibilidad incluyen fiebre, rash cutáneo, hepatitis y alteraciones hematológicas. Son efectos raros, que pueden aparecer tiempo después del inicio del tratamiento, pero la morbilidad puede ser grave y acarrear la muerte del paciente. Su patogénesis parece estar relacionada a defectos genéticos en la destoxificación de metabolitos areno óxidos que se producen durante el metabolismo oxidativo (citocromo P-450) de varios antiepilépticos.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS MÁS UTILIZADAS

A continuación se describen en orden de aparición cronológica las principales drogas antiepilépticas disponibles. Sus características químicas y farmacológicas son muy heterogéneas por lo que no es posible establecer una clasificación sistematizada. Históricamente se pueden dividir en dos grupos: antiepilépticos "clásicos", aquellos en uso desde principios del siglo XX, y antiepilépticos "nuevos", los que han ido apareciendo a partir de la década de los 90. La estructura química de los antiepilépticos clásicos se muestra en la figura 64-I. Las características farmacológicas de los antiepilépticos en uso se resumen en las tablas 64-II y 64-III; y la dosificación en las tablas 64-IV y 64-V.

Tabla 64 - I
Efectos adversos de los antiepilépticos.

Antiepiléptico	Estado cognitivo	Comportamiento	Efectos comunes y significativos
Antiepilépticos Clásicos Carbamazepina	+	0	Diplopía, náusea, vómito, agranulocitosis, hepatoxicidad. Rash en 10% de pacientes (reacción idiosincrática).
Clobazam	+	+	Depresión e irritabilidad.
Clonazepam	++	+	Ataxia y depresión.
Etosuximida	+	+	Náusea, vómito, dolor abdominal, hipo y anorexia.
Fenobarbital	++	++	Osteomalacia.
Fenitoina	+	0	Hipertrofia gingival, atrofia del cerebelo, osteopenia, hirsutismo.
Primidona	++	++	Ataxia, disminución de libido e impotencia.
Valproato sódico	+	0	Aumento de peso, alopecia, amenorrea, plaquetopenia, hiperamonemia y encefalopatía.
Antiepilépticos Nuevos Felbamato	0	+	Anemia aplástica, visión borrosa.
Gabapentina	0	0	Aumento de peso (5%), somnolencia, temblor.
Lamotrigina	0	0	Rash (3%) y síndrome de Steven-Johnson.
Levotiracetam	0	+	Labilidad emocional y agitación.
Oxcarbamazepina	+?	0	Hiponatremia, mareo, diplopía y ataxia.
Pregabalina	0	0	Somnolencia y aumento de peso.
Tiagabina	+	0	Mareo, depresión y sedación.
Topiramato	+	+?	Parestesias, problemas de concentración y litiasis renal.
Vigabatrin	0	+	Mareo, cefalea y aumento de peso.
Zonizamida	0	+?	Litiasis renal (2%).

0 sin efecto, +? efecto posible, + efecto leve, ++ efecto marcado.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS CLÁSICAS

FENOBARBITAL

El ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico es el antiepiléptico más antiguo, utilizado desde 1912. Es eficaz en la profilaxis de crisis parciales y generalizadas exceptuando las crisis de tipo ausencia. Su mecanismo de acción es la potenciación postsináptica de receptores -GABA$_A$ a través de aumentar el tiempo de apertura de los canales de cloro. Su absorción es lenta y la vida media es larga (72-144 horas), por lo que puede usarse en una dosis única. Es un inductor enzimático potente, se elimina por vía hepática (75%) y renal (25%). La unión a proteínas es baja (50%).

Los efectos secundarios pueden ser importantes y frecuentes por lo que ha pasado a ser un fármaco antiepiléptico de segunda línea. Puede producir somnolencia, cansancio, depresión, disminución de memoria, impotencia, osteomalacia e hipocalcemia.

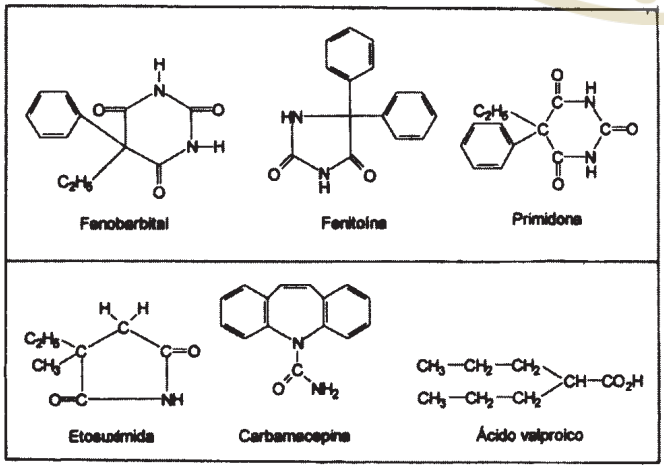
Los niños pueden presentar problemas de concentración, insomnio y agresividad. De modo idiosincrásico puede producir rash papular, exfoliación cutánea, hepatotoxicidad, síndrome de hombro congelado, contractura de Dupuytren y anomalías congénitas hasta en el 14% de los hijos de mujeres en tratamiento con fenobarbital. Con tratamiento prolongado, los pacientes pueden desarrollar tolerancia al efecto sedante del fenobarbital.

Tabla 64-II
Propiedades farmacológicas de antiepilépticos clásicos.

Fármaco	Mecanismo de acción principal	Indicación (tipo de convulsión)	Absorción biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (% de unión)	Vida media de eliminación (horas)	Ruta de eliminación	Concentración sérica terapéutica
Carbamazepina	Bloqueo de canales de sodio	Parcial, CTCG	Lenta (75-80)	70-80	8-24	Hígado, con metabolitos activos	4-12 mg/L
Clobazam	GABAergico	Parcia, generalizada	Rápida (90-100)	90	10-30	Hígado, con metabolitos activos	Ninguna
Clonazepam	GABAergico	Parcial, generalizada	Rápida (80-90)	80-90	17-56	Hígado	Ninguna
Etosuximida	Bloqueo de canales de calcio	Ausencia	Rápida (90-95)	0	20-60	Hígado, 25% se excreta sin cambio	40-100 mg/L
Fenobarbital	GABAergico	Parcial, CTCG, mioclonica, EE	Lenta (95-100)	50	72-144	Hígado, 25% se excreta sin cambio	10-40 mg/L
Fenitoina	Bloqueo de canales de sodio	Parcial, CTCG, EE	Lenta (85-90)	90	9-40	Hígado, metabolismo saturable.	10-20 mg/L
Primidona	GABAergico	Parcial, CTCG	Rápida (90-100)	20-30	4-12	Hígado, con metabolitos activos.	8-12 mg/L
Valproato sódico	Múltiple	Parcial, generalizada	Rápida (100)	90	7-17	Hígado, con metabolitos activos.	50-100 mg/L

CTCG, convulsiones tónico - clónicas generalizadas; EE, estatus epilepticus.

Por ser el antiepiléptico más barato y por su vida media larga, fenobarbital puede ser una opción válida para pacientes de bajos recursos y que no toman sus medicamentos regularmente. Un retraso de 24 horas en la toma diaria del medicamento casi no afecta la concentración sérica del fármaco.



64.1 Estructura química de drogas antiepilépticas.

FENITOÍNA

Es la 5,5-difenil-2,4-imidazoldiona, un antiepiléptico muy potente y eficaz frente a crisis parciales con generalización a crisis tónicoclónicas. La fenitoína bloquea los canales de sodio voltaje dependientes.

La absorción es lenta, predominantemente intestinal, con una biodisponibilidad del 90%. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 8-12 horas y la vida media es de 9 a 40 horas (media 20 horas), dependiendo de la concentración. La fenitoína se une a proteínas en un 90%. La principal vía metabólica de la fenitoína es el sistema de oxidasas del citocromo P450. Su biotransformación se realiza por hidroxilación y glucuronoconjugación hepáticas, no tiene metabolitos activos y se excreta por vía renal. Atraviesa con facilidad la membrana placentaria. Debido a su cinética de eliminación no lineal, por saturación de la areno-oxidasa hepática, pequeños cambios en la dosis pueden producir importantes cambios en los niveles sanguíneos.

La larga duración de la vida media permite administrarla en una dosis única, o en dos dosis en el caso de los niños, por tener en ellos vida media más breve. Es

Tabla 64-III
Propiedades farmacológicas de antiepilépticos nuevos.

Fármaco	Mecanismo de acción principal	Indicación (tipo de convulsión/síndrome)	Absorción biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media eliminación (horas)	Ruta de eliminación
Felbamato	Múltiple	Parcial, Lennox-Gastaut	Lenta (90)	30	13-23	Metabolismo hepático y excreción renal
Gabapentina	Canales de calcio neuronales	Parcial	Lenta (60)	0	5-7	No se metaboliza, excreción renal
Lamotrigina	Bloqueo de canales de sodio	Parcial, generalizada	Rápida (95)	60	22-36	Glucurinacion hepática
Levetiracetam	Desconocido	Parcial	Rápida (95)	< 10	7-8	Hidrólisis no hepática, excreción renal
Oxcarbamazepina	Bloqueo de canales de sodio y calcio	Parcial, CTCG	Rápida (95)	60	14-26	Conversión hepática a metabolito activo
Pregabalina	Unión a canales de calcio	Parcial	Rápida (90)	0	6	No se metaboliza, excreción renal
Tiagabina	GABAergico	Parcial	Rápida (95)	96	5-9	Metabolismo hepático
Topiramato	Múltiple	Parcial, CTCG, mioclonica y Lennox-Gastaut	Lenta (80)	15	20-30	Metabolismo hepático y excreción renal
Vigabatrina	GABAergica	Parcial, síndrome de West	Lento (60-80)	0	5	No se metaboliza, excreción renal
Zonisamida	Múltiple	Parcial, CTCG	Rápida (95)	40-60	55	Metabolismo hepático y excreción renal.

CTCG, convulsiones tónico - clónicas generalizadas.

considerada por muchos la droga de elección en el tratamiento del estatus epiléptico.

Debido a que fenitoína tiene una curva de concentración cinética de cero, una vez que las concentraciones plasmáticas alcanzan 15 ug/dL, el metabolismo de la fenitoína se enlentece e incrementos mínimos de dosis pueden producir toxicidad. Los efectos secundarios son muy numerosos, por lo que en la actualidad se tiende a evitar su uso como fármaco de primera elección. Sobredosificación aguda puede causar anorexia, náusea, dispepsia, vómito, ataxia, depresión, cefalea, nistagmus, somnolencia, confusión mental y desequilibrio. La sobredosificación moderada crónica puede ocasionar hipertrofia gingival en 30-60% de individuos, facies tosca, hirsutismo, hipocalcemia, osteomalacia debida a una interferencia con el metabolismo de la vitamina D (se recomienda suplementación con calcio y vitamina D), anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico, hiperglicemia, hipogamma-globulinemia, hemorragia neonatal por déficit de vitamina K, agresividad y deterioro cognitivo. Algunos pacientes padecen de un síndrome cerebeloso con atrofia del cerebelo. De forma idiosincrásica pueden ocurrir discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas como rash, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y anomalías congénitas en 5-9% de niños de madres en tratamiento con esta droga.

PRIMIDONA

Es el deoxifenobarbital, tiene acción propia y por sus metabolitos activos fenobarbital y feniletilmalon-amida. La eficacia es similar a la del fenobarbital, e incluso produce más efectos adversos que éste. Los efectos secundarios posibles son los mismos que con el uso del fenobarbital. La retirada del fármaco puede producir exacerbación de las crisis.

Tabla 64- IV
Dosis recomendadas de antiepilépticos clásicos en adultos

Fármaco	Dosis Inicial (mg/día)	Dosis común (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/kg/día)	Dosis diaria (frecuencia/día)
Carbamazepina	200	600	400-2000	10-25	2 – 3
Clobazam	10	20	10-40	0.5-1	1 – 2
Clonazepam	1	4	2-8	0.025-0.1	1 – 2
Etosuximida	500	1000	500-2000	15-30	1 – 2
Fenobarbital	60	120	60-240	4-8	1 – 2
Fenitoina	200	300	100-700	5-15	1 – 2
Primidona	125	500	250-1500	20-30	1 – 2
Valproato Sódico	500	1000	500-3000	15-40	2 – 3

ETOSUXIMIDA

Es la α-etil-α-metil succinimida, un fármaco con indicación terapéutica limitada, se la utiliza como monoterapia en niños con ausencias, y en adultos en asociación con ácido valproico para tratar crisis primarias generalizadas refractarias. Inhibe la transmisión excitadora mediante el bloqueo de canales de calcio tipo T. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza la concentración máxima en 4 horas. La vida media varía entre 20 y 60 horas. Su eliminación es hepática y los metabolitos no tienen eficacia. No induce enzimas microsomales hepáticas.

Molestias gástricas obligan frecuentemente a la administración en tres tomas. Los efectos secundarios dependientes de la dosis son anorexia, náusea, vómito, agitación, somnolencia, cefalea, letargía y psicosis. De modo idiosincrásico puede presentarse eritema multiforme, rash cutáneo, síndrome de Stevens Jonhson, agranulocitosis y anemia aplástica. (Fig. 64.3)

CARBAMAZEPINA

Es un iminoestilbeno, estructuralmente próximo a la imipramina. Es efectiva en el tratamiento de crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas. No es útil en ausencias ni en epilepsias mioclónicas, inclusive es contraindicada en este tipo de epilepsias ya que puede exacerbarlas. Actúa sobre los canales de sodio neuronales y sobre receptores de purina, monoaminas, acetilcolina y NMDA. La absorción es lenta, tiene una biodisponibilidad de 75-80% y alcanza concentraciones máximas en 4-8 horas. Su vida media es muy variable, entre 8 y 24 horas. Se une a proteínas en un 75%. Se elimina por vía hepática y su principal metabolito activo es el 10-11-epóxido. Al iniciar el tratamiento la vida media es de unas 20-30 horas, posteriormente se reduce a 8-24 horas, a causa de la autoinducción de su metabolismo. Es un inductor del metabolismo enzimático de hormonas endógenas o exógenas como los contraceptivos orales; induce el metabolismo de corticosteroides, teofilina, haloperidol y warfarina. Su metabolización puede ser inhibida y

Tabla 64-V
Dosis recomendadas de antiepilépticos nuevos en adultos.

Fármaco	Dosis Inicial (mg/día)	Dosis común (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/kg/día)	Frecuencia (veces/día)
Felbamato	1200	2400	1800-4800	30-45	3
Gabapentina	300-400	2400	1200-4800	20-40	3
Lamotrigina	12.5-25	200-400	100-800	2-8	1 – 2
Levetiracetam	1000	2000-3000	1000-4000	20-60	2
Oxcarbamazepina	150-600	900-1800	900-2700	10-50	2-3
Pregabalina	150	300	150-600	-	2-3
Tiagabina	4-10	40	20-60	-	2-4
Topiramato	25-50	200-400	100-1000	5-9	2
Vigabatrin	500-1000	3000	2000-4000	50-150	1-2
Zonisamida	100	400	400-600	4-8	1-2

fármacos como la cimetidina, dextropropoxifeno, diltiazem, eritromicina, isoniazida, verapamilo y viloxacina pueden provocar intoxicación con carbamazepina.

Los efectos secundarios pueden ser idiosincrásicos o relacionados con las dosis. Entre los primeros están un rash alérgico (en 5-10% de pacientes), síndrome de Stevens Jonhson, agranulocitosis, hepatotoxicidad, anemia aplástica, trombocitopenia, pseudolinfoma y fotosensibilidad. En cambio, son dependientes de la dosis la aparición de diplopia, mareo, somnolencia, cefalea, náusea, hiponatremia, hipocalcemia, disquinesias orofaciales o arritmias cardíacas. Se han observado anomalías congénitas en 2% de embarazos, con una mayor incidencia de defectos del tubo neural que en la población general. Su efecto negativo sobre el rendimiento intelectual es menor que el de otros antiepilépticos como fenitoína o fenobarbital.

VALPROATO SÓDICO

El ácido dipropilacético, es el antiepiléptico con espectro más amplio disponible en la actualidad. La actividad antiepiléptica del valproato fue identificada de forma accidental en 1963, al ser utilizado como solvente para otros fármacos. Es eficaz frente a crisis generalizadas, incluidas las ausencias y crisis mioclónicas, así como frente a crisis de origen focal con generalizadas secundarias. Potencializa la transmisión GABAérgica, por inhibición de la GABA transaminasa, e incremento de actividad de la decarboxilaxa del ácido glutámico, además bloquea canales de sodio. Se absorbe rápidamente y su biodisponibilidad es del 100%. Alcanza niveles máximos en 1-4 horas y la vida media es de 8-12 horas. Se une a proteínas en un 90% y se metaboliza en el hígado. A diferencia de otros fármacos antiepilépticos, a nivel hepático el ácido valproico es un inhibidor enzimático.

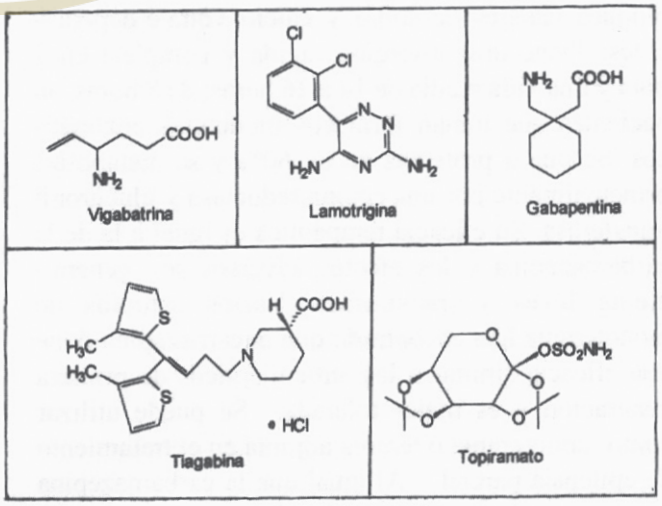
A pesar de su vida media corta (7-17 horas), su efecto farmacodinámico es más prolongado, por lo que puede administrarse en dos dosis diarias. Los efectos secundarios más comunes incluyen anorexia, molestias gastrointestinales, caída del cabello, edema periférico, aumento de peso, somnolencia, temblor y rash cutáneo. Reacciones idiosincráticas incluyen pancreatitis aguda, hepatotoxicidad, trombocitopenia, hiperamonemia, estupor o encefalopatía. El valproato está asociado con una incidencia elevada de defectos de cierre del tubo neural, aproximadamente 1-2%, por ello su uso debe evitarse en mujeres embarazadas El fallo hepático agudo es muy raro y se ha descrito fundamentalmente en niños que reciben politerapia. Los niveles plasmáticos no son útiles para predecir efectos secundarios.

NUEVAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

En los últimos 15 años, 8 nuevas drogas antiepilépticas fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Una de las ventajas de los nuevos antiepilépticos es buena tolerancia, con una eficacia similar a la de antiepilépticos clásicos. A pesar de que algunos nuevos antiepilépticos tienen nuevos mecanismos de acción que pueden reducir las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia refractaria, la incidencia de epilepsia refractaria no ha disminuido significativamente.

VIGABATRINA

Es la primera de las nuevas drogas antiepilépticas y fue introducida en 1989. Vigabatrina (ácido 4-amino-5-hexenoico, gamma-vinil-GABA) es una droga diseñada para aumentar la inhibición GABAérgica. Es un análogo estructural del GABA que actúa como inhibidor selectivo e irreversible de la GABA transaminasa. Atraviesa fácilmente la barrera hémato-encefálica y disminuye los niveles de GABA cerebral en el líquido cefalorraquídeo. La absorción es rápida y casi completa, alcanza una concentración máxima en sangre en 2 a 4 horas. La eliminación es principalmente renal y un 60-70% se elimina sin modificación por orina. Tiene una vida media de 5 horas. La excreción es más lenta en pacientes ancianos con función renal disminuida ya que el volumen de distribución se reduce en 30-50% y la vida media se duplica. La vigabatrina no se liga a proteínas y no induce enzimas hepáticas.(Fig. 64.2)



64.2 Estructura química de antiepilépticos nuevos.

Vigabatrina es eficaz en epilepsias parciales del adulto y del niño que no se controlan satisfactoriamente con otros antiepilépticos y en el síndrome de West. Sin embargo, su uso disminuyó drásticamente a partir de 1999, tras la comprobación que la administración continua de vigabatrina produce una retracción concéntrica del campo visual. Este efecto secundario puede ocurrir hasta en el 40% de pacientes y no es reversible tras la descontinuación del fármaco. Por esta razón, vigabatrina sólo se la utiliza en el síndrome de West, y puede considerarse como último recurso en pacientes con epilepsias focales refractarias

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, fatiga, irritabilidad, mareo, ataxia, diplopía, depresión, insomnio, aumento de peso y reacciones psicóticas. No existe evidencia de teratogenicidad.

LAMOTRIGINA

Es una feniltriazina (3,5-diamino-6-[2,3-diclorofenil]-l,2,4-triazina). Su perfil es similar al de la fenitoína y carbamazepina. Es eficaz en crisis parciales con o sin generalización secundaria en niños y adultos. Es particularmente útil en ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut y otras crisis generalizadas sintomáticas. En estudios de monoterapia, la lamotrigina es tan efectiva como carbamazepina y fenitoína en el tratamiento de crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, siendo mejor tolerada que ambos. Se piensa que actúa estabilizando los canales del sodio voltaje-dependientes, reduciendo de esta forma la liberación presináptica de aminoácidos excitadores, principalmente glutamato. A concentraciones más altas actúa sobre los canales del calcio estabilizando las membranas neuronales. La absorción es rápida y completa por vía oral, alcanza concentraciones máximas en 2 a 3 horas. Se liga a proteínas plasmáticas en un 60%. Su cinética es lineal y se metaboliza en el hígado por glucuro conjugación. Cuando se administra lamotrigina con antiepilépticos inductores como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, su vida media es de 15 horas. Administrada con valproato la vida media se prolonga hasta 59 horas. La interacción más importante de la lamotrigina es con carbamazepina, inhibe el metabolismo del epóxido de carbamazepina, principal responsable de sus efectos adversos. Otra interacción importante ocurre con contraceptivos, estos reducen la vida media de la lamotrigina a 12 horas y la dosis debe ser ajustada para evitar recurrencia de crisis epilépticas.

Los efectos adversos más frecuentes son: rash, mareo, diplopía, somnolencia, cefalea, ataxia e irritabilidad. Aproximadamente, el 8,6% de pacientes han abandonado el tratamiento por efectos adversos en estudios controlados. La causa más frecuente de abandono es el desarrollo de rash cutáneo (10,8% en estudios abiertos). Rash y otros efectos secundarios pueden prevenirse aumentando la dosis lentamente. En mujeres embarazadas, la eliminación de lamotrigina aumenta y pueden ocurrir crisis epilépticas por niveles séricos bajos. Para evitar esta complicación, la dosis puede ajustarse de acuerdo a niveles séricos durante el embarazo.

FELBAMATO

Es un dicarbamato con efecto antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en crisis focales y generalizadas, incluyendo las crisis del síndrome de Lennox Gastaut. Su mecanismo de acción incluye efectos sobre los canales de sodio, potasio e inhibición de los receptores NMDA de glutamato. Aproximadamente el 90% de la dosis oral se absorbe, alcanzando la concentración máxima en 1 a 4 horas. Se liga a proteínas plasmáticas en un 30%. Tras hidroxilación y conjugación hepáticas se elimina principalmente por orina. Sus metabolitos principales no son activos. La vida media es 20 horas, 13 cuando se administra con carbamazepina o fenitoína. El felbamato tiene interacciones farmacocinéticas importantes con fenitoína, carbamazepina y valproato.

Cuando felbamato fue aprobado en 1993 en los Estados Unidos, tenía muchas ventajas sobre los antiguos antiepilépticos. Es menos sedante y no induce enzimas hepáticas. Sin embargo, después que alrededor de 100.000 personas usaron el medicamento, se describieron efectos idiosincráticos serios como anemia aplástica fatal (1 en 3000) y fallo hepático (1 en 10000). Sin embargo, análisis posteriores demostraron que estas reacciones ocurren primordialmente en el primer año de tratamiento, por lo que durante este periodo se deben monitorizar enzimas hepáticas y realizar conteos celulares regularmente. En la actualidad felbamato es utilizado únicamente en epilepsias refractarias.

GABAPENTINA

Es el ácido ciclohexano acético, diseñado inicialmente como un análogo de GABA, sin embargo, se encontró que no tiene ninguna acción sobre los receptores GABA. Aumenta la liberación y síntesis de GABA, además inhibe canales de calcio y baja la liberación de neurotransmisores excitatorios. La absorción es dependiente de un sistema de transporte activo de 1-aminoácidos, alcanza la concentración máxima en 2 a 3 horas y tiene una vida media de 5 a 7 horas. Su cinética

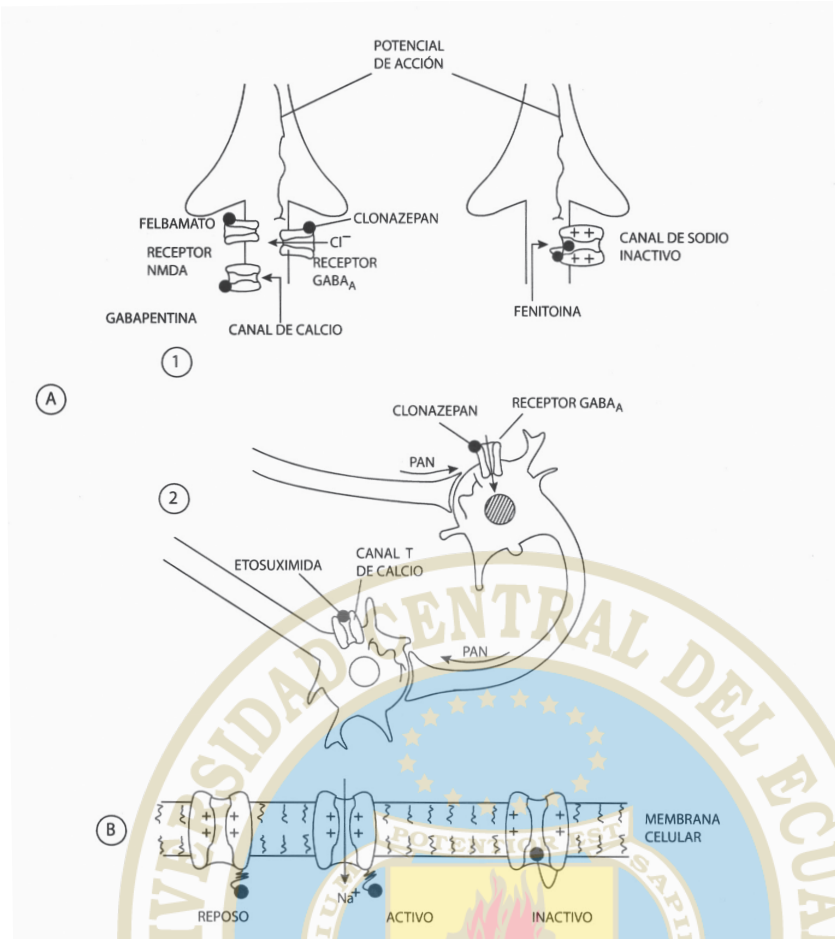


FIG 64.3 Mecanismos moleculares de la acción anticonvulsiva. En A1 fármacos que bloquean crisis focales interfiriendo en el potencial de acción. En A2 cómo actúan drogas en crisis de ausencia sobre el ciclo tálamo - células corticales. B. Estado funcional de canales de sodio.
(Modificado de Susana Arners, 2011).

es lineal, no se liga a proteínas, no se metaboliza ni tiene interacciones farmacocinéticas y se elimina por el riñon.

Gabapentina se usa con otros antiepilépticos en adultos con crisis parciales y secundariamente generalizadas de difícil control. Entre los efectos adversos, el más frecuente es somnolencia. Otros menos relevantes son fatiga, temblor, diplopía, mareo, faringitis, dispepsia, disartria y aumento de peso.

TOPIRAMATO

Es un derivado de la D-fructosa que contiene un grupo sulfamato. Su perfil es similar a fenitoína y car-bamazepina. Su acción antiepiléptica incluye múltiples mecanismos: inhibición de la membrana neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, aumenta la inhibición GABAergica en la transmisión sináptica, aumenta las corrientes de potasio e inhibe receptores de glutama-to. Tiene una biodisponibilidad del 80%, alcanza concentraciones máximas en 2 a 4 horas y tiene una vida media de 20 a 30 horas. Se liga a proteínas en un 15% y se elimina sin metabolizar por la orina. La monitorización de niveles plasmáticos carece de utilidad. Los niveles de topiramato disminuyen con la administración de carbamazepina y fenitoína.

Se lo utiliza como monoterapia o asociado a otros antiepilépticos en crisis parciales y secundariamente generalizadas en niños y adultos. Se lo puede utilizar también en el tratamiento de Lennox-Gastaut. Los efectos adversos en general son leves y reversibles, incluyen cansancio, diarrea, mareo, ataxia y parestesias. En ocasiones provoca problemas de concentración y somnolencia. Debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica, en el 1,5% de los casos puede provocar litiasis renal. Tiene una buena absorción oral, casi no se liga a proteínas y aproximadamente el 60%o se excreta en la orina sin ser metabolizado. Con dosis mayores a 200 mg puede alterar la eficacia de contraceptivos orales al disminuir los niveles de etinil estradiol.

TIAGABINA

Es el ácido nipecótico, un potente inhibidor específico de la recaptación de GABA en neuronas y glía,

de esta forma aumenta el nivel de GABA extracelular. Se une a proteínas en un 96%. Su metabolismo es hepático, probablemente por enzimas del citocromo P450. Una posible desventaja de este fármaco es su vida media relativamente corta. Los estudios realizados han demostrado su eficacia como medicación añadida en el tratamiento de pacientes con crisis parciales. No tiene utilidad en crisis primariamente generalizadas e inclusive puede agravar mioclonus y ausencias. Dado que actúa aumentando los niveles sinápticos de GABA, es posible que tenga un perfil similar a la vigabatrina. Los efectos adversos son escasos e incluyen sedación, cefalea, cansancio y mareo.

OXCARBAZEPINA

Es un análogo de la carbamazepina. Se transforma rápidamente a 10-11-dihidroxi-carbazepina. Su mecanismo de acción es similar a carbamazepina, bloquea canales de sodio y calcio voltaje-dependientes. Tiene una absorción rápida y completa en 1 hora y una vida media de 14 a 26 horas; de 8 horas en pacientes que toman fármacos inductores enzimáticos. Se une a proteínas en un 60% y se metaboliza principalmente por una cetona reductasa y glucuronil transferasa. Su eficacia terapéutica es igual a la de la carbamazepina y los efectos adversos son generalmente leves y transitorios. Varios estudios de monoterapia han encontrado que oxcarbazepina tiene una eficacia similar a los antiepilépticos de primera generación y es mejor tolerada. Se puede utilizar como monoterapia o terapia adjunta en el tratamiento de epilepsia parcial. Al igual que la carbamazepina puede exacerbar epilepsia mioclónica y ausencias.

LEVETIRACETAM

Es un derivado enantiómero-S de la pirrolidona ((S)-a-etil-2-oxo-pirrolidina acetamida). Su mecanismo de acción preciso es desconocido, si bien recientemente se ha descrito que la actividad antiepiléptica de levetiracetam está relacionada con la unión a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas. La farmacocinética es lineal y no varía con el tiempo. La absorción es rápida y la biodisponibilidad es cercana al 100%. La concentración estable se alcanza a las 24-48 horas de administrarla en dos dosis diarias. El perfil farmacocinético de levetiracetam es favorable, carece de metabolismo hepático, se metaboliza sólo el 24% y no depende del sistema del citocromo P450. La unión a proteínas es muy baja, menor del 10%. No se conocen interacciones significativas con otros fármacos. La eliminación es fundamentalmente por vía renal por lo que es necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal. Los niños metabolizan un 30-40% o más que los adultos, por lo que necesitan una dosis proporcionalmente mayor, 130 a 140% de la dosis del adulto.

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, astenia, cefalea e irritabilidad. La mayoría de los efectos adversos aparecen en las primeras cuatro semanas de tratamiento y no dependen de la dosis. Actualmente está aprobado para el tratamiento adyuvante de crisis focales, epilepsia idiopática generalizada tónico-clónica y epilepsia mioclónica juvenil. Otra aplicación importante proviene de su disponibilidad en forma intravenosa. Es el único nuevo anti-epiléptico que tiene una presentación intravenosa y por ello, al igual que fenitoína y ácido valproico, puede ser utilizado en estatus epilépticos.

PREGABALINA

La pregabalina estructuralmente es un análogo del GABA (S-(+)-3-isobutil-GABA) aunque no guarda relación con su función. Se une potentemente a la subunidad 2-delta de los canales de calcio regulados por voltaje. Tiene un potente efecto ansiolítico, anticonvulsivante y analgésico. Su eficacia anticonvulsivante junto a un perfil farmacocinético favorable facilitan su uso clínico. Se absorbe extensamente, con rapidez y de forma proporcional a la dosis. La concentración máxima en plasma se alcanza en menos de una hora, tiene una vida media de 6 horas y el estado estable se alcanza en 24-48 horas. No se une a las proteínas plasmáticas y aproximadadamente el 98% se excreta por la orina sin cambios. Pregabalina no está sujeta a metabolismo hepático y no tiene ningún efecto inductor o inhibidor sobre enzimas hepáticas, por lo que es muy improbable que tenga interacciones farmacocinéticas con otras drogas. Es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos más frecuentes son: mareo, somnolencia, ataxia, astenia y aumento de peso.

FOSFENITOÍNA

Es un fosfato ester profármaco de la fenitoína. Al ser soluble en agua, se absorbe rápidamente por vía intramuscular o intravenosa. No tiene los problemas de administración de la fenitoína como irritación venosa, precipitación de la solución y colapso cardiovascular. Los resultados preliminares sugieren que es útil en el tratamiento del estatus epilepticus, especialmente en pacientes con inestabilidad hemodinámica ya que en general no produce hipotensión marcada como la fenitoína.

Tabla 64-VI
Efecto en las concentraciones séricas de antiepilépticos nuevos al añadir antiepilépticos clásicos.

	Antiepilépticos Nuevos					
	Gabapentina	Lamotrigina	Levetiracetam	Oxcarbamazepina	Tiagabina	Topiramato
Fenitoina	-	↓	-	↓	↓	↓
Carbamazepina	-	↓	-	↓	↓	↓
Fenobarbital	-	↓	-	↓	↓	↓
Primidona	-	↓	-	↓	↓	↓
Valproato	-	↑	-	↓	-	-

ZONISAMIDA

Es una sulfonamida que bloquea canales de sodio y reduce las corrientes de calcio a través de los canales T. Además, a niveles terapéuticos, zonisamida aumenta la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica e inhibe la excitación inducida por glutamato. Zonisamida tiene un efecto único entre otros antiepilépticos, disminuye la producción de ácido nítrico y otros radicales libres, por lo que puede ser considerada una droga neuroprotectora. Es bien absorbida, no se une extensamente a proteínas, y sufre procesos de conjugación y reducción en el hígado. Efectos adversos incluyen: fatiga, pérdida de peso, mareo y anorexia. Efectos idiosincráticos poco comunes incluyen síndrome de Steven Johnson, cálculos renales e hipohidrosis.

Se la utiliza como terapia adjunta en el tratamiento de crisis parciales en los adultos. Puede ser utilizada como monoterapia en el tratamiento de epilepsia mioclónica progresiva.

BENZODIAZEPINAS

El clonazepán es la benzodiazepina más utilizada en el tratamiento antiepiléptico. También se usan diazepán y clobazán. El clonazepán se usa en el tratamiento profiláctico de crisis mioclónicas y tónico clónicas, pero el beneficio a largo plazo es variable. En estatus epilepticus las benzodiazepinas son la primera línea de tratamiento. Sin embargo, pueden producir depresión respiratoria y con el uso crónico provocan tolerancia, (capítulo 70)

RUFINAMIDE (Banzel)

Es un antiepiléptico nuevo indicado para el tratamiento de la enfermedad de Lennox-Gastaud que actúa prolongando el estado inactivo de los canales de sodio. Se administra por vía oral pues tiene buena absorción digestiva con 85% de biodisponibilidad, la vida media es de 6- 10 horas, alcanza la máxima concentración plasmática a las 5 horas y se metaboliza por hidrólisis enzimática para eliminarse el 85%, por excreción renal en forma de metaboolitos inactivos.

Se han reportado como reacciones adversas molestias nerviosas como somnolencia, fatiga, incoordinación motora, vértigo, ataxia. Se recomienda en el embarazo solamente si el beneficio supera el riesgo observado en animales: malformaciones del esqueleto, incremento de reabsorciones fetales. Se expende en tabletas de 200 y 400 mg y se administra en dosis de 400-800 mg en dos dosis divididas al día.

LACOSAMIDE (Vimpat)

Es otro antiepiléptico relativamente nuevo, indicado en las crisis parciales con un mecanismo de acción sobre los canales de sodio. La absorción digestiva es de 100%, alcanza la mayor concentración en un par de horas, vida media de 13 horas. A diferencia de la anterior se metaboliza en hígado por el grupo de las oxigenasas tipo CYP2C19 y los metabolitos se eliminan por el riñón y como reacciones adversas se reportan: diplopía, vértigo, cefalea. Se administra por vía oral a razón de 50-100 mg cada 12 horas o IV 200 mg, por ello se dispone de tabletas de 100-150 y 200 mg y vials de 200mg /20 ml.

CORTICOIDES

Su uso en epilepsias está restringido al ACTH en el tratamiento del síndrome de West. La aplicación en otro tipo de epilepsias no está justificada.

Tabla 64 -VII
Elección del antiepiléptico de acuerdo al tipo de epilepsia.

Tipo de convulsión	Primera línea	Segunda elección	Tercera elección terapia adjunta
Ausencia (típica o atípica)	VPA LTG	ESM	LEV ZNS
Mioclonia	VPA	TPM LEV ZNS	LTG CLB CZP PB
Tónico – clónica	VPA CBZ PHT PB	VPA LEV ZNS PGB	TPM LEV ZNS PRM
Atónica	VPA	LTG TPM	FBM
Simple o parcial compleja con o sin generalización secundaria	CBZ PHT LTG GBP OXC TPM	VPA LEV ZNS PGB	TGB VGB FBM PRM
Inclasificable	VPA	LTG	TPM LEV ZNS

CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; ESM, etosuximida; FMB, felbamato; PB, fenobarbital; PRM, primidona; VPA, valproato de sodio; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbamazepina; TPM, topiramato; ZNS, zonisamida, PGB, pregabalina.

NORMAS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Alrededor de la mitad de pacientes con un diagnóstico nuevo de epilepsia responden a una droga antiepiléptica y no tienen más convulsiones. Un 75% de pacientes responden a 2 o 3 antiepilépticos, por tanto, el tratamiento debe iniciarse con monoterapia. Si las crisis persisten a la dosis máxima tolerada se debe añadir otro fármaco de primera línea; así sucesivamente se añaden antiepilépticos con el último fin de controlar las convulsiones con el menor número de antiepilépticos y efectos secundarios.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas es de importancia capital para mejorar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento debe basarse en la respuesta clínica y no en niveles plasmáticos de antiepilépticos. El electroencefalograma es una herramienta fundamental para determinar respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos y psiquiátricos. De ser posible, la terapia y seguimiento del paciente deben ser guiados por un neurólogo.

INICIO DEL TRATAMIENTO

Como principio general, antes de iniciar el tratamiento antiepiléptico es preciso confirmar el diagnóstico de epilepsia. Esto es de máxima importancia ya que el tratamiento en general, es prolongado y no está exento de efectos secundarios. En general, no se tratan crisis aisladas, a no ser que haya datos claros que aumenten el riesgo de reincidencia. En ausencia de factores que aumenten la probabilidad de desarrollar epilepsia, como por ejemplo un antecedente de trauma cerebral o la presencia de un electroencefalograma epileptogénico, la probabilidad de otra convulsión 2 años después de una crisis epiléptica aislada es de solo el 25%. El tratamiento debe iniciarse tras la confirmación de 2 o más crisis no provocadas, si no han transcurrido más de 2 años entre ellas. Al paciente se le debe informar sobre la naturaleza de la enfermedad y las expectativas del tratamiento, legislación de conducción de vehículos, posibles factores desencadenantes de crisis como el consumo de bebidas alcohólicas o alteración del sueño nocturno y riesgo que puede implicar la práctica de algunos deportes (por ejemplo natación). Las mujeres en edad reproductiva deben ser asesoradas oportunamente y en caso de embarazo, monitorizadas de forma periódica.

En ocasiones, la falta de eficacia se debe a polifarmacia o a la pobre adherencia del paciente al tratamiento. Calendarios en los que los pacientes registran sus convulsiones y efectos secundarios de los antiepilépticos ayudan a optimizar la terapia y evitar recidivas.

Tabla 64-VIII

Eficacia de antiepilépticos clásicos y nuevos en varios tipos de convulsiones y síndromes epilépticos.

Convulsión o síndrome	CBZ	CLB	CZP	ETM	PB	PHT	PRM	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	TPM	ZNS	PGB
Parcial con o sin generalización secundaria	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tónico - clónica	+	+	+	0	+	+	+	+	?+	+	+	+	+	+	+
Ausencias	▼	?	?	+	0	▼	0	+	▼	?+	+	▼	?	?+	?+
Mioclonias	▼	+	+	0	?+	▼	?	+	▼	+	+	▼	+	+	+
Lennox-Gastaut	0	+	?+	0	?	0	?	+	?	?	+	0	+	?+	?+
Espasmos infantiles	0	?+	?+	0	?	0	?	+	?	?	?+	0	?+	?+	?+

+ eficacia comprobada, ?+ eficacia probable, 0 inefectivo, ? incierto, ▼ empeora convulsiones.
CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; ESM, etosuximida; PB, fenobarbital; PRM, primidona; VPA, valproato de sodio; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbamazepina; TPM, topiramato; ZNS, zonisamida, PGB, pregabalina.

ELECCIÓN DEL ANTIEPILÉPTICO

A pesar del progreso en la comprensión de la patogénesis de las epilepsias y de los mecanismos de acción de los antiepilépticos, la elección de tratamiento se basa en criterios clínicos. La tolerabilidad es un criterio de primera importancia, que frecuentemente está guiada por el balance entre eficacia y toxicidad.

El síndrome epiléptico tiene una gran importancia, ya que va a definir el pronóstico y por tanto, la agresividad del tratamiento. Otros factores a considerar son circunstancias personales del paciente (por ejemplo, horario, posibilidad de embarazo, edad). La tabla 64-VII muestra un esquema para la elección del antiepiléptico de acuerdo al tipo de epilepsia, y la tabla 64-VIII resume la eficacia de varios antiepilépticos.

En general los antiepilépticos pueden ser clasificados como de amplio y limitado espectro. Los antiepilépticos de amplio espectro son una alternativa válida como terapia inicial en adultos con epilepsia o síndromes epilépticos que no han sido totalmente caracterizados. Estas drogas incluyen valproato, topiramato, lamotrigina y levetiracetam. Antiepilépticos de espectro limitado como fenitoína, carbamazepina, gabapentina, tiagabine, oxcarbamazepina y pregabalina; deben prescribirse a pacientes con epilepsias focales o con generalización primaria o secundaria.

CONTROL DEL TRATAMIENTO

La determinación rutinaria de niveles plasmáticos debe hacerse de ser posible en cada control, especialmente al comienzo del tratamiento. Sin embargo, el seguimiento de niveles plasmáticos se justifica si se busca optimizar la dosis en la que el paciente está libre de convulsiones. Niveles plasmáticos también son útiles para detectar toxicidad y corroborar si el paciente está tomando la medicación.

En general, la suspensión de un fármaco antiepiléptico debe hacerse de forma progresiva, interrupciones bruscas pueden provocar exacerbación de las crisis o inclusive estatus epilepticus.

TRATAMIENTO DEL ESTAUS EPILEPTICUS

Estatus epilepticus es una emergencia médica y tiene una mortalidad de entre el 16 y 26%. La definición tradicional de estatus epilepticus describe actividad epiléptica continua y repetitiva por al menos 30 minutos sin retorno del estado de conciencia entre ataques. Sin embargo, una nueva tendencia sugiere que actividad epiléptica por más de cinco minutos debe ser considerada estatus epilepticus. Para propósitos prácticos, cualquier convulsión o estado epiléptico que dure más de cinco minutos debe ser tratado con agresividad y considerado estatus epilepticus. La mayoría de estatus epilepticus son sintomáticos y suelen ser desencadenados por meningoencefalitis, traumatismos craneoencefálicos, abscesos cerebrales, alteraciones metabólicas, sobredosificación de drogas, suspensión de la ingestión de alcohol o interrupción de la toma de antiepilépticos.

El diagnóstico de estatus epilepticus es fácil cuando existe evidencia clínica de convulsiones, sin embargo, el estatus epilepticus no convulsivo puede presentarse con leve alteración de conciencia o no ser diagnosticado en pacientes comatosos en los que no se puede obtener un buen examen neurológico.

El esquema inicial de tratamiento y manejo de pacientes con estatus epilepticus debe empezar con el protocolo de resucitación cardiopulmonar. Primero hay que asegurar que el paciente tenga una buena vía aérea, que ventile, tenga pulso y presión arterial estables. Benzodiazepinas constituyen las drogas de primera elección, sin embargo, por su efecto depresor del sistema nervioso, generalmente los pacientes requieren soporte ventilatorio. Si no se tiene acceso venoso, se puede utilizar la vía rectal. Tras la administración de

Tabla 64-IX
Protocolo en el manejo de estatus epilepticus.

Tiempo en minutos	Recomendación
0-5	→ Diagnosticar estatus convulsivo (documentación de convulsiones por menos 5 minutos sin retorno de consciencia). → Asegurar la vía aérea y chequear la presión arterial. Descartar compromiso cardiorespiratorio.
6-10	→ Tiamina 100 mg; 50 mL de 50% de dextrosa IV a menos que normoglicemia ha sido documentada. → 4 mg IV de lorazepam en 2 minutos, si las convulsiones continúan repetir x 1 en 5 minutos (0.1 mg/Kg en niños). → Si no se tiene acceso IV adecuado, se puede administrar 20 mg de diazepam rectal o 10 mg de midazolam intranasal, bucal o IM.
11-20	→ Si las convulsiones continúan, administrar 20 mg/Kg fosfenitoina o fenitoina a 150 mg/min, de ser posible monitorizando la presión arterial y el ritmo cardiaco.
11-60	→ Si las convulsiones continúan, proceder con cualquiera de las siguientes opciones (intubación es necesaria, excepto para valproato). 1. Goteo con midazolam: bolo inicial de 0.2 mg/kg. Goteo continuo 0.05 a 2.9 mg/kg/h. 2. Goteo con propofol: bolo inicial 1-2 mg/kg. Gotero continuo 1 a 15 mg/kg/h. 3. Valproato IV: 40 mg/kg en 10 min. Se puede administrar un bolo adicional de 20 mg/kg en 5 min si las convulsiones continúan. 4. Fenobarbital IV: 20 mg/Kg a 50-100 mg/min. Una vez que la vía aérea ha sido asegurada –intubación-, se pueden utilizar varios goteos simultáneamente: midazolam, propofol, fenobarbital.
> 60	→ Goteo continuo de pentobarbital: bolo de 5 mg/kg a 50 mg/min. Goteo continuo
0.5-	10 mg/kg/h. De ser posible empezar monitoreo electroencefalografico continuo para descartar estatus no convulsivo.

benzodiazepinas se puede administrar fenitoína intravenosa, de ser posible con monitorización cardíaca debido al riesgo de arritmias e hipotensión. Si se dispone de fosfenitoína, es preferible su utilización por su mayor velocidad de administración y menores efectos cardiovasculares. Si hay sospecha o antecedentes de alcoholismo se administrará 100 mg de tiamina intravenosa. En caso de estatus epilepticus refractario a benzodiazepinas y fenitoina, se puede utilizar fenobarbital, o bien tiopental. La tabla 64-IX resume el protocolo en el manejo de estatus epilepticus.

TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO DURANTE EL EMBARAZO

Los antiepilépticos son potencialmente teratógenos. La recomendación actual en el embarazo es mantener el mínimo tratamiento necesario, de esa forma disminuir la exposición del feto a drogas antiepilépticas. En general, la frecuencia de crisis no cambia durante el embarazo. La probabilidad de malformaciones es mayor en los casos tratados con politerapia. Las malformaciones mejor conocidas son las producidas por la fenitoina: labio leporino, malformaciones digitales, microcefalia y alteraciones cardíacas, constituyendo en conjunto el denominado síndrome hidantoínico fetal, espina bífida puede aparecer en pacientes tratados con valproato y carbamazepina. La primidona y el fenobarbital también pueden producir malformaciones palatinas y cardiacas. Ocasionalmente la carbamazepina puede producir defectos craneofaciales, hipoplasia de dedos de la mano o retraso en el desarrollo. Registros prospectivos de mujeres embarazadas tratadas con valproato han documentado entre un 6-11% riesgo de malformaciones, especialmente con dosis altas. El riesgo de malformaciones graves con valproato es dos a cuatro veces mayor que con otros antiepilépticos. Un reciente estudio de Meador y colaboradores, encontró además que niños expuestos a valproato como monoterapia durante el embarazo, tienen un coeficiente intelectual 3 años más bajo que niños expuestos a fenitoina, carbamazepina o lamotrigina.

En el parto pueden existir complicaciones hemorrágicas por déficit de vitamina K en pacientes tratadas con carbamazepina, fenitoina o fenobarbital. Toda mujer embarazada que toma antiepilépticos deber recibir suplementacion con ácido fólico desde el primer trimestre de embarazo y vitamina K en el tercer trimestre.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BRODIE MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. NEJM 1996;334:168.

FRENCH JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I. Treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004;62:1252.

FRENCH JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004 Apr 27;62(8):126..

LA ROCHE AM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. JAMA 2004;291:605.

MEADOR KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009;360:1597.

PATSALOS PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. DrugSafety 1993;9:156.

UPTON N. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:456.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 65

FARMACOLOGÍA DE LOS MOVIMIENTOS ANORMALES

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

En 1917, James Parkinson describió una enfermedad como ***"parálisis agitante"*** *que mas tarde se bautizó con el nombre de su descubridor; desde entonces el tratamiento estuvo orientado, ante la incapacidad de reconocer el agente causal, a combatir sintomáticamente sus componentes fundamentales:*

- *Temblor en reposo que suele iniciarse en las manos.*
- *Bradinesia o dificultad para iniciar los movimientos.*
- *Rigidez muscular que obliga a movimientos pasivos en forma de rueda dentada.*
- *Trastorno de equilibrio postural que progresa a encorvamiento como la postura de un simio.*

Estos trastornos por desgracia siguen un curso progresivo que lleva a invalidez creciente, a menos que el tratamiento farmacológico lo prolongue con oportunidad.

Los alcaloides de la belladona primero, los compuestos sintéticos emparentados con ellos, más tarde, han ocupado por cerca de una centuria el lugar de preferencia en el tratamiento de la enfermedad, sin que desde luego, los beneficios fueran notorios.

El avance revolucionario en el conocimiento de esta enfermedad ocurre en 1960 cuando Hornikye-wicz y sus colaboradores descubrieron que en el cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado) de enfermos parkinsonianos habían concentraciones deficientes de dopamina -menos del 80% de lo normal-. Se definió desde entonces el trastorno como un síndrome neuro-químico caracterizado por déficit de dopamina en el cuerpo estriado, parte estructural importante del segmento encefálico conocido como "ganglios básales", en los cuales en condiciones normales, la concentración de este neurotransmisor es alta. En el funcionamiento habitual de los ganglios básales existe una influencia bimodal, de un lado el sistema dopaminérgi-co inhibidor, y de otro el sistema colinérgico musca-rínico excitador, de modo que, al disminuir la influencia inhibidora sobre el sistema colinérgico, por pérdida o destrucción de las neuronas dopaminérgicas, la influencia colinérgica es exagerada. (Fig. 65.1).

Así las cosas, el camino lógico consistiría en administrar dopamina para corregir el déficit estriatal; por desgracia, la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica y se vio la necesidad de administrar precursores como la dopa, especialmente su forma levógira (levodopa), fármaco que condujo a la obtención

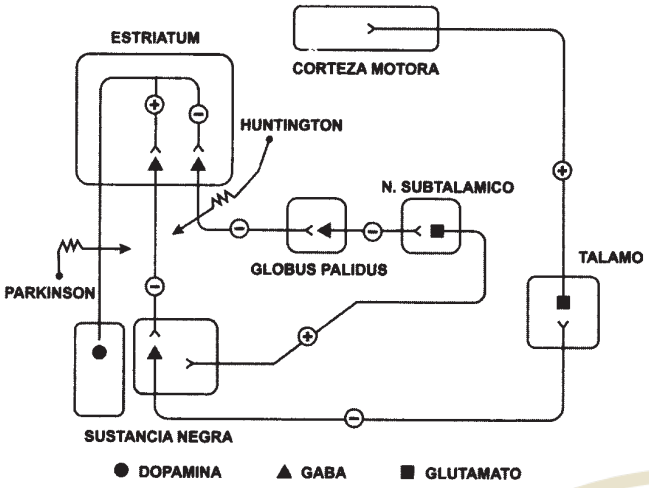


Fig 65.1 Diagrama para explicar las conexiones de los ganglios basales con la corteza y los tres neuromediadores que participan en los movimientos voluntarios.

de resultados espectaculares: disminuyó ostensiblemente la morbilidad, reinsertó a muchos parkinsonianos a la vida social activa, mejoró el pronóstico e inauguró una importante etapa en el uso y aplicación de la terapia reflexiva en las enfermedades nerviosas. Por cierto, sigue vigente otra posibilidad; atacar el exceso del sistema colinérgico mediante antagonistas muscarínicos y, como levodopa no es panacea irremplazable, el uso metódico de ella con las sustancias tradicionales o los nuevos agonistas dopaminérgicos, precisan las estrategias y elevan las posibilidades de éxito.

Esta enfermedad suele afectar al 1% de la población mayor de 65 años, su prevalencia es de 100 casos por 100.000 habitantes, suele empezar luego de 50 años y es más frecuente en hombres que en mujeres.

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patofisiología y del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, poco se ha ganado en dilucidar la etiología. Algo se avanzó luego del encuentro casual en un grupo de jóvenes adictos a meperidina, que un compuesto químico puede reproducir todas las características del Parkinson idiopático; en efecto, el MPTP (N metil, 4 fenil, 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina), es un compuesto que se emplea en síntesis orgánicas, en el organismo es oxidado por la MAO-B a un metabolito MPP que actúa selectivamente inhibiendo las reacciones de oxidación mitocondrial en las neuronas dopaminérgi-cas (estrés oxidativo) de la sustancia negra produciendo el cuadro clínico de esta enfermedad. Es posible que en el medio ambiente existan sustancias de este tipo, que acumulándose especialmente en la senectud a nivel de núcleos básales originen la enfermedad. (Fig. 65.2).

Se sabe que el **"estrés oxidativo"** tiene ingerencia en la patofisiología de algunos trastornos degenerativos del SNC, en efecto, a consecuencia del metabolismo oxidativo, indispensable para la supervivencia celular, se forman oxirradicales y superóxido de hidrógeno, compuestos reactivos que dañan el DNA, alteran la membrana y matan a la célula. Para que esto no ocurra, la ho-meostasis contraseñal moviliza varios mecanismos químicos que neutralizan los productos reactivos como dis-mutasa del superóxido, ascorbato, aminoesteroides, etc. Desde el punto de vista molecular ha surgido la **hipótesis de la a-sinucleina** según la cual, ciertas mutaciones génicas impiden que esta proteína sea degradada dentro del terminal nervioso dopaminérgico, se agregue con otras y forme apelotonamientos llamados **"cuerpos de** Levy". La α-sinucleina se ocupa de reciclar las vesículas sinápticas, al perder su función, la dopamina se acumula en el citoplasma y al ser degradada, sus metabolitos: ácido 3-4 dihidroxifenilacético y peróxido de hidrógeno, se convierten en sustratos básicos para la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas.

CLASIFICACIÓN

I. Agentes anticolinérgicos: Biperideno, benzotropina, trihexifenidilo.

II. Drogas que aumentan la concentración intra-cerebral de dopamina:

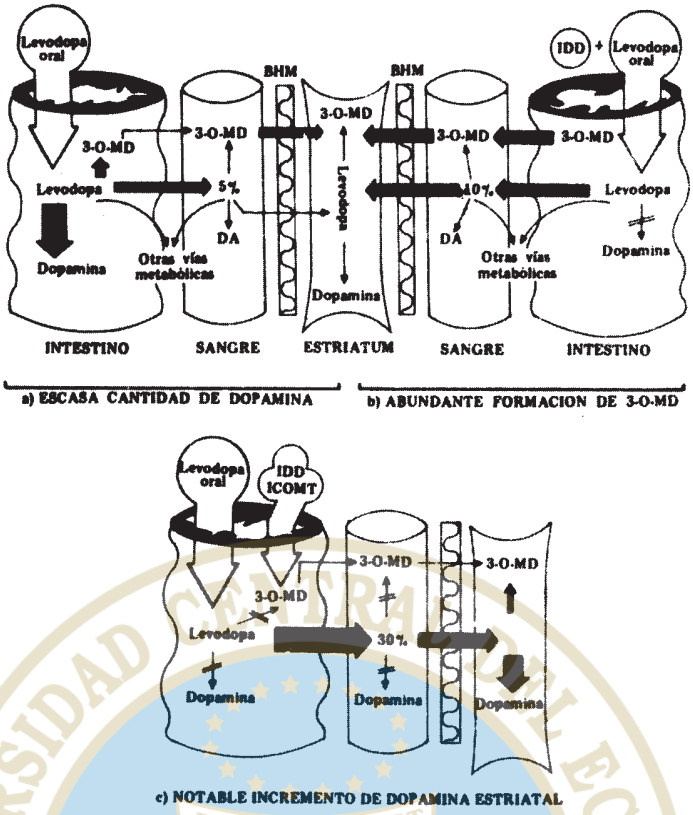
a. Liberadores de dopamina: Amantadina

b. Que aumentan los niveles cerebrales de dopamina.
bl. Precursores: Levodopa, codieldopa.
b2. Inhibidores de la degradación
- Inhibidores de MAO-B: deprenilo, selegilina, rasagilina.
- Inhibidores de COMT: entacapona, tolcapone.

c. Agonistas dopaminérgicos: Bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina.

LEVODOPA

Luego de 30 años de uso clínico, levodopa sigue siendo un valioso instrumento terapéutico en la terapia de la enfermedad de Parkinson y acaso el más importante con el que se cuenta en la actualidad. La aplicación de esta sustancia de otro lado, estableció un acertado correlato entre el hallazgo bioquímico y la reversión farmacológica de la enfermedad; en efecto:



65.2 Distribución de levodopa y su conversión a dopamina periférica y central. En a) levodopa oral administrada sola; en b) levodopa con inhibidor de dopa-descarboxilasa (IDD) y en c) con inhibidor de COMT. (Para detalles ver texto).

1. Ehringer y Hornykiewicz demostraron que en los ganglios básales y el estriatum de los parkinsonianos había un déficit de dopamina;

2. La dopamina atraviesa con dificultad la barrera hematomeníngea por lo que surgió la necesidad de administrar el precursor inmediato, levodopa que sería captado por las neuronas dopaminérgicas supervivientes del estriato y convertido en dopamina

La droga produce rápida mejoría de la seborrea, sialorrea y oculogiria, más tarde se controlan la bradicine-sia y rigidez muscular, el temblor es más difícil de dominar. Los pacientes acusan mejoría de la libido, más por la sensación de bienestar que experimentan que por efecto afrodisíaco de la droga. Durante el tratamiento, la mejoría se observa a partir de las dos semanas y los máximos efectos se consiguen a partir de la sexta semana.

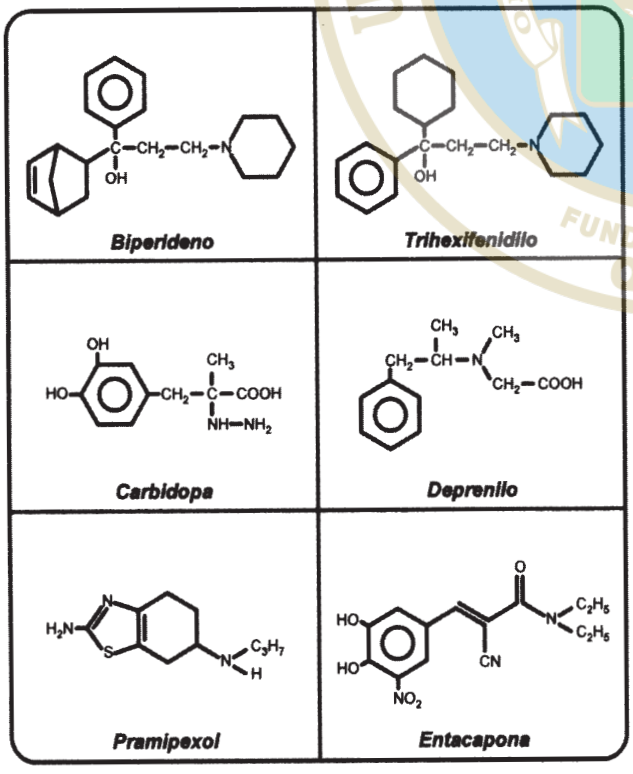
La droga no ataca la parte fundamental de la enfermedad, no detiene la progresión ni recupera definitivamente a los pacientes, pero mejora la capacidad funcional en el 75% de ellos, eleva la calidad de vida y la prolonga por varios años.

Los serios efectos indeseables que periféricamente produce la droga debidos casi en su totalidad a la dopamina originada por decarboxilación, llevaron a Birkmayer y Mentasti a introducir un inhibidor periférico de decarboxilasa en 1967, con ello no solamente se evitaron la náusea, el vómito y las arritmias cardíacas sino que, con dosis bajas de levodopa se obtenían las concentraciones plasmáticas necesarias. En efecto, mientras el 95% de levodopa administrada sin inhibidor se descarboxila periféricamente y sólo el 1% llega al cerebro, el uso conjunto del inhibidor disminuye los requerimientos de levodopa al 70%.

Dos inhibidores de carboxilasa están a disposición del clínico: **Carbidopa** y **benserazida**, ninguno de los cuales llega al cerebro, de modo que su acción es exclusivamente periférica. Las asociaciones de levodopa con inhibidor se designan con el nombre genérico de **codieldopa;** si la asociación incluye levodopa y benserazida a dosis fijas (relación 4 a 1) el compuesto se llama **cobeneldopa y cocareldopa** para la asociación de levodopa con carbidopa, también a dosis fijas, (relación 10 a 1). (fig.65.3) La asociación de estas sustancias se encuentra fácilmente en el comercio: **Sinemet** asocia levodopa más carbidopa y **Madopar** levodopa con benserazida. (Ver tabla 65-I).

Pareció que esta asociación sería el encuentro feliz en la lucha contra el Parkinson; sin embargo, una serie de fluctuaciones en el tratamiento, la persistencia de reacciones indeseables, llevó a nuevos estudios, estos han demostrado que a pesar del inhibidor periférico de dopa-descarboxilasa (IDD), solamente el 5-10% de levodopa oral llega al cerebro, de otro lado, cuando dopa-descarboxilasa es inhibida, otras vías metabólicas son compensatoriamente activadas, es el caso de COMT ampliamente distribuida en el organismo, especialmente en hígado, riñon, intestino y sangre, esta enzima transforma a 1-dopa en 3-orto-me-tildopa (3-OMD), metabolito sin actividad antiparkinsoniana pero con vida media prolongada (15h) de modo que se acumula durante el tratamiento crónico y compite por el mismo sistema de transporte con levodopa y es a la vez sustrato de dopa descarboxilasa, de modo que disminuye la dopamina estriatal que está en capacidad de generar la levodopa oral administrada a los enfermos. Esta consideración ha estimulado la necesidad de sintetizar inhibidores de la COMT, uno de ellos es **entacapona** que permite ahorrar 30% de levodopa y aumentar la duración de su efecto también en 30%, se administra a razón de 200 mg con cada dosis de levodopa

El tratamiento con estas combinaciones se inicia utilizando dosis bajas e incrementándolas hasta conseguir la respuesta óptima, pero como el uso del fármaco es prolongado requiere que se asocien otros antiparkinsonianos generalmente anticolinérgicos, pero cuando se decide el retiro de cualquiera de ellos, debe hacerse en forma progresiva a objeto de evitar exacerbación de los síntomas.



65.3 Estructura química de fármacos antiparkinson

Otra manipulación bioquímica de interés clínico consiste en evitar la degradación temprana de la dopamina mediante la administración de un inhibidor de la MAO, específicamente el **deprenilo** que es inhibidor selectivo de la MAO tipo B y prolonga el tiempo de acción de levodopa; por sí mismo, carece de actividad antiparkinson. (Ver más adelante).

No siempre las concentraciones altas de levodopa son beneficiosas para el parkinsoniano, en efecto, buena parte de ellos pueden presentar discinesias tan molestas que interrumpan el tratamiento, o simplemente el enfermo no recibe los efectos beneficiosos de la medicación y **"se apaga"** o bien, el temblor, la movilidad, rigidez y acinesia se controlan, paciente **"encendido"'** pero la discinesia lo incapacita. Este fenómeno de "encendido y apagado" no es fácil de explicar pero mejora sustancialmente cuando se mantienen concentraciones estables de levodopa en el plasma.

Periféricamente levodopa no afecta la función del parasimpático pero deprime al simpático inhibiendo la transmisión a nivel ganglionar y bloqueando a este nivel tanto los receptores nicotínicos como muscarí-nicos, parece que esta acción es ejercida por metabo-litos de levodopa.

Farmacocinesis

La absorción oral es bastante buena pero el efecto del primer paso es alto ya que hígado la descarbo-xila en alto porcentaje convirtiéndola en dopamina, la cual a su vez es degradada metabólicamente en el organismo y no vence la membrana hematoencefálica. Carbidopa y benserazida disminuyen notablemente el efecto del primer paso, de modo que aumenta su bio-disponibilidad a un 60%. La vida media plasmática es de 1-3 horas, se elimina por orina como metabolitos: ácido homo vanílico y ácido 3,4 dihidroxifenilacético, los principales.

Farmacopatología

Se han reportado entre otros, náuseas, vómito, reactivación de úlceras gástricas, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad o sedación, insomnio, varios síntomas respiratorios como tos, disnea, taquipnea y más raramente sensación de opresión en el pecho. Las arritmias cardíacas e hipotensión ortostática suelen ser

frecuentes, para evitar la hipotensión se aconseja la ingesta de sal y en casos extremos como ocurre en el síndrome de Shy-Drager hay que agregar un corticoide retenedor de sal.

A veces ataxia, episodios akinéticos, crisis de oculogiria y más raramente delirio, pesadillas nocturnas, sueños vividos, alucinaciones, agresividad, hipersexualidad, hipomanía, manía, sicosis paranoide. El tratamiento prolongado da lugar a movimientos involuntarios, tics faciolinguales, temblores coreiformes de lengua, cara, cuello, boca, manos y labios. Los síntomas gastrointestinales disminuyen cuando las dosis de inicio son pequeñas y frecuentes o se administra la substancia con comidas ricas en proteínas, para los casos más serios se administra domperidona, un antagonista de dopamina a nivel periférico.

Levodopa es teratogénica en animales, no se aconseja administrar en el embarazo. Se contraindica en pacientes con glaucoma y observar precauciones en diabéticos, ulcerosos y pacientes siquiátricos.

Interacciones medicamentosas

Algunas interacciones medicamentosas de importancia clínica deberán ser observadas por el neurólogo: la piridoxina aumenta la actividad de la descarboxilasa en forma que inactiva prácticamente a la levodopa utilizada sola, pero no cuando está asociada a los inhibidores de la enzima. La proteína dificulta la absorción de la levodopa de modo que algunos pacientes deben disminuir en la dieta la ingesta proteica; los inhibidores de la MAO y las drogas adrenérgicas incrementan los efectos cardiovasculares de la levodopa y debe evitarse su administración conjunta, finalmente, las benzodiazepinas y los barbitúricos aumentan la tendencia de los pacientes a caerse, por esto es conveniente evitarlos cuando se usa levodopa.

AMANTADINA

Es una droga antiviral indicada para tratar la influenza provocada por el virus A2; su empleo en la enfermedad de Parkinson fue casual cuando Scwab la indicó a un parkinsoniano que estuvo afecto de influenza y notó mejoría del temblor y la acinesia del enfermo.

Ejerce actividad sinérgica con levodopa, aunque es menos potente que ella, pero le aventaja porque sus efectos se notan ya al par de semanas haciendo más rápida la mejoría del enfermo. Actúa liberando la dopamina desde los almacenes presinápticos evitando su recaptación y parece estimular directamente los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Cada vez se usa menos

TABLA 65 - I
Drogas usadas en el tratamiento del Parkinson

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	FORMAS FARMACÉUTICAS
Amantadina (Symmetrel)	Or. 100 mg/d por 7 días. Luego aumentar 100 mg.	Cáp. 100 mg.
Biperideno (Akineton)*	Or. 2 mg. 3 v/d. Pt. 2-5 mg.	Tab. 2mg Amp. 5 mg.
Entacapona (Comptan)	Or. 200 mg. c/dosis de levodopa	Tab. 200 mg.
Levodopa (Larodopa, Dopar*)	Or. 1-4 g/d.	Cáp. 100, 250 y 500 mg.
Levodopa 100-250 mg. Carbidopa 10-25 mg. (Sinemet*) (Parcopa)	Or. 4-8 tab/d.	Tab.
Levodopa 125 mg. Benzepazida 30 mg. (Madopar)*	Or. 4-6 cáp/d.	Cáp.
Rasagilina (Azilect)	Or. 0.5mg C/24h y subir a 1mg C/24 h	Tab 0.5 y 1 mg
Selegilina o Deprenilo* (Eldepril)	Or. 5-10 mg/d.	Tab. 5 mg.
Trihexifenidilo o Benzexol (Artane, Tremin)	Or. 1 mg. primer d. Aumentar 2 mg. c/5 d. hasta 10 máx. en 3 tomas	Tab. 2 y 5 mg.

* Drogas de venta en el Ecuador

esta droga y detalles adicionales sobre ella se puede encontrar en ediciones anteriores de este libro.

SELEGILINA

Se la conoce también con el nombre de deprenilo, es una droga que bloquea selectiva e irreversiblemente a la MAO tipo B; enzima que tiene especificidad de sustrato por la dopamina sin afectar a noradrenalina ni seroto-nina, en forma que el 80% de la dopamina cerebral se metaboliza por esta vía enzimática

Varios estudios demuestran que selegilina administrada en dosis diarias de 5-10 mg, prolonga e intensifica el efecto de levodopa así como disminuye los efectos indeseables de la sustancia en el transcurso de su administración crónica; sin embargo, dosis más altas, sobre 15 mg diarios, no producen acción antiparkinsoniana, pero al administrarse en etapa temprana de la enfermedad, retrasa el inicio del tratamiento con levodopa. A nivel experimental, selegilina antagoniza el parkinsonismo inducido por MPTP. Ha demostrado ser útil en el tratamiento de la depresión, quizá por bloqueo en la recaptación de catecolaminas.

Se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y cruza la barrera hematomeníngea, es metabolizada extensamente a anfetamina y metanfetamina, forma en la cual se elimina por orina, se une a las proteínas del plasma en 95% y sale por heces en 15%. Entre los efectos indeseables que induce se reportan: disquinesia, cambios mentales como depresión, demencia, ideación paranoide, episodios sicóticos, alucinaciones, hipotensión ortostática; además hay náuseas, sequedad de la boca, parestesia. Se usa especialmente como adyuvante en el tratamiento con levodopa.

Otro fármaco con este mecanismo es la **rasagilina** (Azilect) con indicación similar e igual que selegilina produce crisis hipertensivas cuando se ingiere conjuntamente con alimentos ricos en tiramina como el queso, lo que se denomina **"reacción del queso".** Se administra por VO a razón de 1 mg/día.

ENTACAPONA Y TOLCAPONA

Son inhibidores selectivos y reversibles de la COMT, otra enzima que cataboliza al 10 % de dopamina cerebral pero que en la enfermedad de Parkinson tratada con codieldopa hay más dopamina disponible para la COMT y se vuelve estratégico bloquearla a objeto de disponer de más amina a favor del enfermo. Estos inhibidores por tanto prolongan la duración del efecto de levodopa, reducen las dosis en 30% y mejoran la absorción.

La absorción digestiva es buena pero no llega bien al cerebro, su actividad es periférica su vida media es de un par de horas. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1-2 horas, se unen a proteínas en 98% aunque la segunda tiene mayor biodisponibilidad (45%) que la primera (35%). Se glucuronoconjugan en hígado y salen por riñon y por heces. Entre las reacciones adversas están las discinesias que como en caso de selegilina se deben al incremento en la acción de levodopa y es un buen indicador para bajar las dosis de ella; produce además insomnio, confusión, alucinaciones, diarrea, decoloración de orina, dolor abdominal, hipotensión y rabdomiolisis. A modo de tener precaución con esta sustancia debe recordarse que un congénere, la **talcapona,** produce hepatitis fulminante de ahí que si en 3 semanas no produce franco beneficio debe retirarse del tratamiento. Estas dos substancias no tienen actividad antiParkinson propia y sólo se usan conjuntamente con codieldopa. (Fig.65.2 y tabla 65.11)

ERGOLINAS

Se trata de sustancias derivadas del ergot con marcada actividad agonista dopaminérgica, de modo que antagonizan el Parkinson experimental inducido por MFTP y reproducen las acciones neuroendocrinas que dopamina produce sobre la secreción de prolactina y hormona de crecimiento. Tres son estos derivados: bromocriptina, lisurida y pergolida.

La bromocriptina se revisa en el capítulo 21 es agonista potente D_2 y agonista parcial D_1, se da como adyuvante de levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en pacientes que experimentan fluctuaciones significativas en la respuesta terapéutica, para corregir aquinesia de final de dosis, en los calambres dolorosos o bien, se da sola en pacientes que no toleran levodopa o que la tienen contraindicada; más, el requisito para su eficacia es que el enfermo tenga dopamina disponible en sus terminales dopaminérgicos, Se inicia la administración con dosis progresivamente crecientes, mientras proporcionalmente va disminuyendo la dosis de levodopa; puede iniciarse con 1.25 mg de bromocriptina por noche y se va aumentando cada semana durante las comidas hasta

TABLA 65-II
Caracteres diferenciales entre inhibidores de COMT

	Entacapona	Talcapona
Biodisponibilidad % Tmax (h)	40 1	65 2
Unión proteínas (%) Metabolismo	48 glucuronoconj.	99 glucuronoconj.
Vida media (h) Tiempo para inhibición COMT (h)	15 – 3 6	2 – 3 20
Inhibición Mx. COMT % Incremento l-dopa %	80 40	90 100

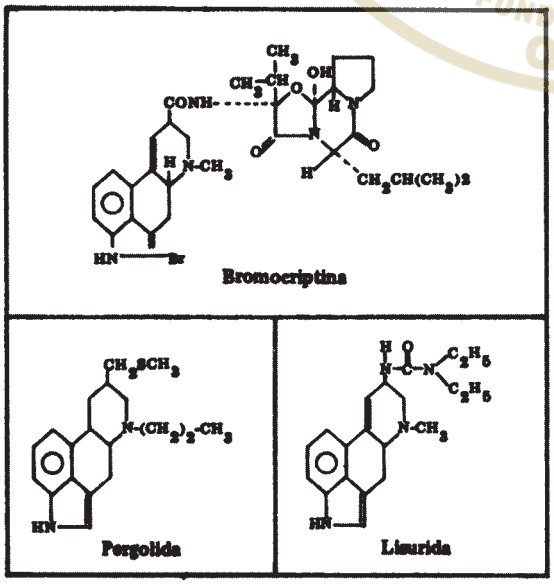
que el paciente llega a recibir de 10-40 mg por día (Fig. 65.4).

Tiene buena absorción oral, pero su alto efecto de primer paso baja la biodisponibilidad a solo 10%, característica común para los otros ergóticos.

Es preferible usar este fármaco conjuntamente con levodopa y carbidopa en tratamiento de largo alcance pues así, las fluctuaciones de "encendido y apagado" son menos frecuentes.

Bromocriptina tiene uso mayor en Endocrinología para controlar acromegalia, galactorrea, hiperprolactinemia y prolactinoma, en estos últimos casos la administración intravaginal ha dado buenos resultados.

Su manejo exige adecuada vigilancia toda vez que produce múltiples efectos indeseables: náuseas, hipotensión ortostática, arritmias, fibrosis retroperitoneal, congestión nasal, sequedad de la boca; alucinaciones, sicosis, deluciones. Varios de estos efectos se explican por la activación noradrenérgica y serotonérgica que tienen los diversos ergóticos (Tabla 65.III).



65.4 Estructura química de varias ergolinas usadas en el tratamiento del Parkinson.

Pergolida es otro potente agonista de receptores D3 y DI que puede inhibir la prolactina por 36 horas con una sola dosis, aunque el efecto antiparkinsoniano es más corto y requiere la administración de varias dosis por día; también es útil para el tratamiento de la acromegalia, causa menos náusea e hipotensión postural que bromocriptina, es más potente que ella.

Dos nuevos agonistas dopaminérgicos no ergólicos se han puesto en el mercado: **ropinirol y pramipexol** que ofrecen selectividad para los receptores D_2 y D_3, poca afinidad para D_1, ofrecen buena tolerancia e igual que ergolinas sobre todo son útiles para los enfermos con crisis de "encendido y apagado"; han presentado un raro efecto adverso: crisis repentinas de sueño en el día, durante las actividades habituales, además de náusea, constipación hipotensión ortostática, alucinaciones.

Rotigotine es el último agonista dopaminégico no ergólico que ofrece la ventaja de presentarse en parches transdérmicos para entregar un aporte continuo del fármaco pero debe retirarse progresivamente su administración por el riesgo de producir síndrome maligno de los neurolépticos.

AGENTES CON ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA CENTRAL

Las sustancias anticolinérgicas de tipo antimuscarínico como biperideno, benzatropina, trihexifenidilo, los antihistamínicos como difenhidramina y varias fenotiazinas como etopropazina fueron los primeros instrumentos de lucha contra la enfermedad.

TABLA 65-III
Agonistas dopaminérgicos usados en el tratamiento del Parkinson

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	FORMAS FARMACÉUTICAS
Bromocriptina (Parlodel*)	Or. 1.25-2.5 mg. 2 v/d. hasta 40 mg/día	Tab. 2.5 mg. y 5 mg
Cabergolina (Dostinex)	Or. 0.25 mg. c/12h.	Tab. 0.25 mg.
Lisurida (Cuvalit) (Dopergin)*	Or. 0.2-6 mg/d.	Tab. 0.2-1 mg.
Metergolina (Liserdol)	Or. 4-12 mg/d.	Tab. 2 y 4 mg.
Pramipexol (Mirapex)	Or. 0.125 a 1.5 mg TID	Tab. 0.125, 0.25, 0.5 y 1 mg. y 5 mg
Pergolida (Permax)	Or. 0.25-0.5 mg c/12h. Mx. 2-4 mg/día	Tab. 0.5-1 mg.
Rotigotine (Neupro)	4-6 mg / 24h Sistema transdermico	2-4-6 mg / 24 h
Ropinirol (Requip)	Or 0.25-1 mg/TID	Tab. 0.25 - 0.5 - 1 -2 - 4 mg

* Drogas de venta en el Ecuador

Con estas drogas el tratamiento ordinariamente se inicia utilizando dosis pequeñas y se van aumentando progresivamente en función de la respuesta clínica que se alcanza y la aparición de efectos indeseables, que son los que generalmente limitan el uso. Cuando se ha llegado a utilizar dosis altas y hay que retirar uno de estos fármacos, el retiro debe ser progresivo para evitar la exacerbación de los síntomas.

Estas sustancias parecen actuar en el Parkinson bloqueando receptores colinérgicos en sinapsis centrales toda vez que la hipofunción dopaminérgica se asocia a hiperactividad colinérgica no fácil de entender ya que varias de estas sustancias como la benzatropina bloquean la recaptación de dopamina. Nótese que estos fármacos sobre todo son útiles para corregir temblor y rigidez muscular, actualmente se usan poco y se asocian a otros antiparkin-sonianos más modernos o bien entre ellos adaptando dosis y asociaciones a las respuestas clínicas obtenidas. Detalles sobre cada una de estas familias de fármacos se encuentran en los capítulos correspondientes.

FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS

El capítulo de los fármacos que relajan la musculatura estriada cuando existe espasmo o espasticidad previa se inicia en 1910 con el uso de fenoxipropanodiol en Francia, droga capaz de inducir parálisis fláci-da en animales, e introducida a la clínica con el nombre de Antodine.

La espasticidad es un signo que acompaña a varios trastornos como la parálisis cerebral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, en todas las cuales, la terapia medicamentosa se complementa con terapia física de rehabilitación debiendo los beneficios de la terapia monitorizarse con electromiografía. La terapia medicamentosa debe implementarse para mejorar la capacidad funcional y aliviar las molestias del enfermo. Las tres drogas mejor conocidas y manejadas en estos trastornos son: Diazepam, baclofeno (Lioresal) y el relajante periférico dantroleno (Dantrium). Los otros medicamentos que se mencionan en este título han ido perdiendo vigencia clínica.

El espasmo es la contracción involuntaria de un músculo o grupo muscular como respuesta a un proceso local o injuria inflamatoria que generalmente limita la función, se acompaña de hiperactividad en los reflejos tendinosos, al comienzo como mecanismo de defensa y luego como entidad patológica. Este síntoma tiene mayor incidencia en la población general y se presenta con mayor frecuencia que el anterior, asoma con diversos grados de severidad según el nivel de la lesión: médula, tronco, cerebro, de ahí que la respuesta a la terapia medicamentosa es variable. Existen varias drogas que sirven como complemento en la terapia del espasmo muscular:

- Baclofeno
- Carisoprodol
- Ciclobenzaprina
- Clorzoxazona
- Dantroleno
- Toxina botulínica A.

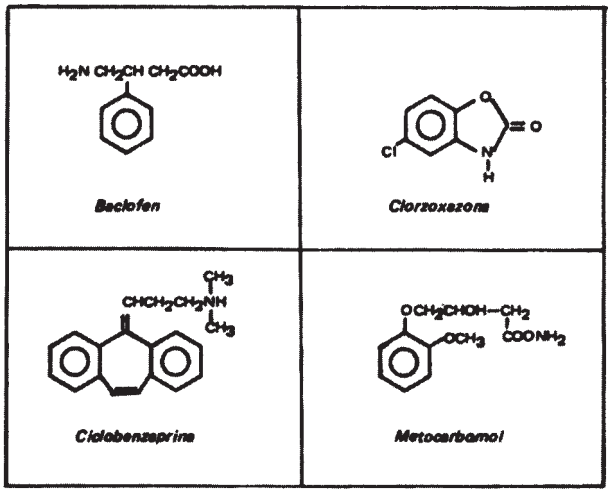
Si bien estas sustancias tienen dos acciones que les son comunes: tranquilización (exepto dantroleno y toxina botulínica) y relajación de la musculatura estriada, provienen químicamente de diferentes estructuras, en efecto: ciclobenzaprina es un análogo de los antidepresores tricíclicos, baclofeno es un derivado del neurotransmisor GABA; metocarbamol es análogo de mefenesina. (Fig. 65.5). El mecanismo por el cual estas sustancias producen relajación muscular no es claro, se atribuye a inhibición de los reflejos espinales polisinápticos y a la vez a la sedación central, excepto dantroleno.

Todas estas sustancias en mayor o menor grado antagonizan las convulsiones provocadas experimentalmente por estricnina, pentilentetrazol y electrochoques; clínicamente producen disminución del tono muscular, relajación y parálisis flácida, conforme a la dosis administrada.

Se absorben bastante bien por vía oral aunque en algunos casos se disponen de preparaciones parenterales (metocarbamol), algunas como ciclobenzaprina sufren alto porcentaje de metabolismo de primer paso, pero todas son afectadas por conjugación o hidroxilación en el hígado para eliminarse a través de riñon como metabolitos inactivos. La vida media oscila entre 1-4 horas pero es la mefenesina la de acción más corta y la ciclobenzaprina de acción más prolongada (12-24 horas).

Entre las reacciones adversas se presentan: somnolencia, astenia, pereza, vértigo, a veces náuseas y vómito aunque en general son bastante bien toleradas. La ciclobenzaprina además produce efectos de tipo anticolinérgico y la clorzoxazona induce daño hepático con ictericia. Más raramente puede observarse diplopía, nistagmo, alucinaciones y las sobredosis llevan a depresión prominente del SNC. El tratamiento ambulatorio por la incoordinación motora que conlleva debe ser vigilado estrechamente. Ver dosis y preparaciones en la tabla 65-IV

Estos agentes no son útiles en el manejo de espasticidad asociada a enfermedad neurológica crónica y, en el tratamiento sintomático de la espasticidad que acompaña a procesos inflamatorios, traumáticos, ansiedad o dolor, su verdadera eficacia no está acompañada de estudios clínicos serios suficientemente controlados; al parecer no ofrecen



65.5 Fármacos antiespásticos

ventaja sobre acciones similares producidas por diazepam o el uso del fármaco adecuado en cada caso: AINES, analgésicos, tranquilizantes.

BACLOFENO

Es un derivado del GABA que se desempeña como agonista de los receptores presinápticos GABA-B por lo cual impide la liberación de varios neurotransmisores como glutamato y aspartato, sea bloqueando la entrada de calcio por los canales voltaje dependientes o hiperpolarizando la membrana mediante aumento de la conductancia para el potasio, ello sobre todo ocurre en los terminales nerviosos aferentes primarios de la médula espinal; gracias a ello es útil para contrarrestar espasmos musculares que acompañan a la enfermedad de motoneurona como ocurre en la esclerosis múltiple. Su capacidad para inhibir la sustancia P le confiere actividad analgésica. Si bien no reduce la potencia muscular pero incrementa las convulsiones en pacientes epilépticos.

Baclofeno tiene absorción oral errática, el efecto de primer paso es alto, su vida media plasmática es de 5 horas, sólo una pequeña fracción se metaboliza de modo que entre 70-80% se elimina por orina y bilis sin transformación.

Produce varios efectos indeseables: sedación, somnolencia, náuseas, cefalea, debilidad, vértigo, ataxia, confusión. Si se retira bruscamente luego de cierto tiempo de uso suelen presentarse alucinaciones auditivas y visuales, taquicardia, ansiedad, temblores y espasmo muscular de rebote, la suspensión brusca acarrea síndrome de retirada.

Esta sustancia está indicada para tratar los espasmos de la esclerosis múltiple y aquellos que acompañan las lesiones medulares. Suele administrarse por vía oral pero la administración intratecal provee mejores

TABLA 65 - IV

FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS Y PARA CORREGIR TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIÓN
BACLOFENO (Lioresal)*	Oral:40-80 mg/día en 3 horas	Tab. 10 y 20 mg
CARISOPRODOL* (Soma)	Oral: 350 mg c/6 horas	Tab. 350 mg
CICLOBENZAPRINA (Flexeril)	Oral: 10 mg 3 v/día	Tab. 10 mg
CLORZOXAZONA* (Paraflex)	Oral: 250-750 mg c/8 horas	Tab. 250 mg
DANTROLENO (Dantrium)	Oral: Inicial 25 mg/día. Aumentar c/semana hasta 400 mg	Cáp. 25,50 y 100 mg Amp. 20 mg
PIMOZIDA (Ocap)	Oral: 1-2 mg/día. Aumentar hasta 20 mg	Tab. 20 mg
TETRABENAZINA (Nitoman)	Oral: 25 mg c/6 horas Máximo 200 mg/día	Tab.25 y 50 mg

resultados y evita confusión mental y somnolencia. (Ver Cap. 72)

Toxina botulínica. Si se infiltra un músculo espástico con esta sustancia, se produce intensa espasmolísis y se abóle el movimeinto distónico en forma evidente y en corto tiempo, pero el efecto solo se mantiene por tres meses de modo que será necesario repetir la infiltración cuantas veces fuere necesario. Esta toxina actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la placa neuromotriz, de modo que impide el traslado del potencial de acción del nervio hacia el músculo. Produce parálisis muscular transitoria y como difunde a los espacios contiguos puede afectar a los músculos vecinos no espásticos y hasta llevar a la atrofia con inyecciones repetidas.

En clínica se utiliza la toxina A de la cual se disponen dos preparaciones comerciales: **Botox y Dysport,** una unidad de la primera equivale a tres de la segunda.

FÁRMACOS USADOS EN OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Existen una serie de movimientos anormales que suelen acompañar sintomáticamente otras enfermedades o que constituyen por sí mismos una entidad clínica: coreas, distonías y discinesias, mioclonias, balismos, temblor esencial, etc., cuyos caracteres sobresalientes y fármacos más aconsejados se especifican en la tabla 65-V, la mayoría de los cuales se revisan en distintos capítulos de este libro.

TETRABENAZINA

Es una sustancia inicialmente introducida para tratar afecciones sicóticas que se utiliza actualmente en el manejo de corea de Huntington y otros trastornos hiperquinéticos semejantes, en los cuales controla con relativa facilidad los movimientos involuntarios. Igual que la reserpina, depleta las vesículas dopaminérgicas centrales casi sin afectar los almacenes periféricos, pero lo hace de modo breve e intenso por lo que presta mayor ventaja que reserpina. Su absorción oral es errática y tiene un efecto de primer paso alto, pero uno de sus metabolitos es tan activo como el preparado original.

Las reacciones indeseables más frecuentes son depresión y somnolencia, con menor frecuencia se presenta hipotensión ortostática, hipotermia, disfagia; disminuye los efectos de levodopa y exacerba los movimientos parkinsonianos.

PIMOZIDA

Se trata de un neuroléptico con actividad antisicótica parecida a la de butirofenona, actúa bloqueando los receptores postsinápticos de dopamina, se ha mostrado útil en el control de los tics que acompañan al síndrome de Tourette, pero se recomienda cuando en esa enfermedad haloperidol hubiere fracasado. Tiene buena absorción oral y una vida media prolongada de cerca de 55 horas. Igual que otros neurolépticos produce síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, reacciones atropínicas y arritmias ventriculares que pueden llegar a ser graves. Tiene efectos de primer

paso y la máxima concentración plasmática sólo se alcanza luego de 4-12 horas. Se metaboliza en hígado y se elimina por riñon y heces. Puede usarse también para tratar sintomáticamente la anorexia nerviosa.

BLIND, J., BONNET, A.M., and AGID, Y.: Does levodopa agrávate Parkinson's disease?. Neurology, 38: 1410, 1988.

BOWERY, N.C.: Baclofen: 10 years on. Trends Pharma-

TABLA 65-V
Elección de fármacos en el tratamiento de movimientos anormales

ALTERACION	PRINCIPALES CARACTERISTICAS	TRASTORNOS BIOQUIMICOS POSIBLES	MEDICAMENTOS
Coreas	Movimientos espontáneos excesivos, de aparición brusca que comprometen varios grupos musculares.	Hiperactividad dopaminérgica en la sustancia negra; déficit numerosos sistemas neuroquímicos.	Baclofeno, dantroleno benzodiazepinas.
Distonías y Discinesias	Movimientos involuntarios anormales estereotipados que distorsionan tronco y/o extremidades.	aumento de dopamin-beta hidroxilasa.	Trihexifenidilo, haloperidol, tiapride, diazepam, carbamazepina.
Mioclonias	Sacudidas musculares	----------	L-5 hidroxitriptófano valproato, piracetam.
Balismos	Movimientos bruscos, violentos y estereotipados de las extremidades.	hiperactividad dopaminérgica?	Tetrabenazina, neuroléptidos
Temblor esencial	Movimiento intermitente rítmico de grupos musculares que causa oscilación tremórica de carácter postural.	disfunción de receptores cerebrales beta-1	Bloqueantes beta adrenérgicos fenobarbital, primidona.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

col Sci. 3:400, 1982.

CAMPANELLA, G., et al: Drugs affecting movements disorders. Ann Rev. Pharmacol Toxicol. 27:113, 1987.

CEDARBAUM, J.M.: Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. Clin Pharmacokinet. 13:141, 1987.

COHEN, G. and WERMER, P. Free radicals oxidative stress and neurodegeneration. In, Neurodegenerative Diseases W.B. Saunders, Philadelphia, pp, 139, 1994.

DeMARCAIDA JA et al. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. Mov Disord 21:1716, 2006.

GIRDLER, N.M. Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. Br. J. Hosp. Med. 52: 363, 1994.

JANCOVIC J.: Recent advances in the management of tics. Clin Neuropharmacol: 9:S100, 1986.

KITAM, GOODKIN DE.: Drug used to treat spasticity. Drugs, 59:487, 2000.

MANNISTRO, P.T., and KAAKOLA, S.: New selective COMT inhibitors: useful adjuvants for Parkinson's disease? Trends Pharmacol Sci. 10:54, 1989.

MOURADIAN, M.M. and CHASE, T.N. Improved dopaminergic therapy of Parkinson's disease. In. Movement Disorders 3. (Marsden ed) Butherword. Oxford, pp, 181, 1994.

OBESO, JA., TOLOSA,E., y GRANDAS,F.: Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid, Lujan 5, 1997.

OLANOW CW. The scientific basics for the current treatmen of Parkinson's disease. Ann. Rev Med 55:41, 2004.

PAWA R et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia. Neurology 66:983, 2006.

TETRUD, J.M., and LANGSTON, J.W.: The effect of deprenyl on the natural history of Parkinson's disease. Science, 245:519, 1989.

VILA M, Przedhorski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. Nat Med 10(suppl): S58-562, 2004

WATTS RL et al. Randomized, blind controlled trial of transdernal rotigotine in early Parkinson's disease Neurology 68:272, 2007.

CAPÍTULO 66

FARMACOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el 80% de las demencias se deben a la enfermedad de Alzheimer. En el año 1906, ***Alois Alzheimer,*** *describió una enfermedad degenerativa que se presenta sobre todo pasados los 60 años de edad, caracterizada por declinación cognitiva global y anatomopatologicamente por la presencia en todo el cerebro de placas amiloideas y entramado neurofibrilar. A inicios del siglo XX la incidencia de la enfermedad no era significativa en tanto la esperanza de vida era corta, pero en nuestros días y hacia el futuro con prolongada supervivencia (esperanza de vida: 70 años para latinoamérica y 80 en los países industrializados) se ha convertido en un real conflicto de salud pública. Para el año 2000 existían en todo el mundo 18 millones de dementes, 12 de los cuales eran por Alzheimer, en USA el año 2002 existían 4 millones de dementes, cifra a la que se agregan 8 millones que adolecen de deterioro cognitivo moderado, de los cuales el 15% progresan a la enfermedad de Alzheimer, cada año. Tal es el ritmo de crecimiento de la enfermedad que para el 2050 se calcula la pavorosa cifra de 105 millones de dementes. La espectativa de vida luego del diagnóstico es reducida: 70% para los que se diagnostican antes de los 70 años y 40% después de 90 años.*

El coste de la enfermedad es igualmente preocupante, así USA invierte anualmente cerca de 148 billones de dólares y el costo total por paciente es de 174.000 dólares por año.

Las investigaciones de la última década están dirigidas a conocer a plenitud la patología neuroquímica y la intromisión génica en el trastorno y, si bien es importante el conocimiento hasta hoy acumulado, no es menos cierto que el camino por transitar es aún largo y complejo; en efecto, la hipótesis sobre el ***"síndrome de deficiencia colinérgica*** *" en voga por largos años, ha sido reemplazada por la hipótesis de la* ***"cascada amiloidea",*** *que cada vez toma mayor confianza y sustentación y se apoya desde luego, en la concurrencia de tres acciones altamente depredadoras: exitotoxicidad, apoptosis y estrés oxidativo.*

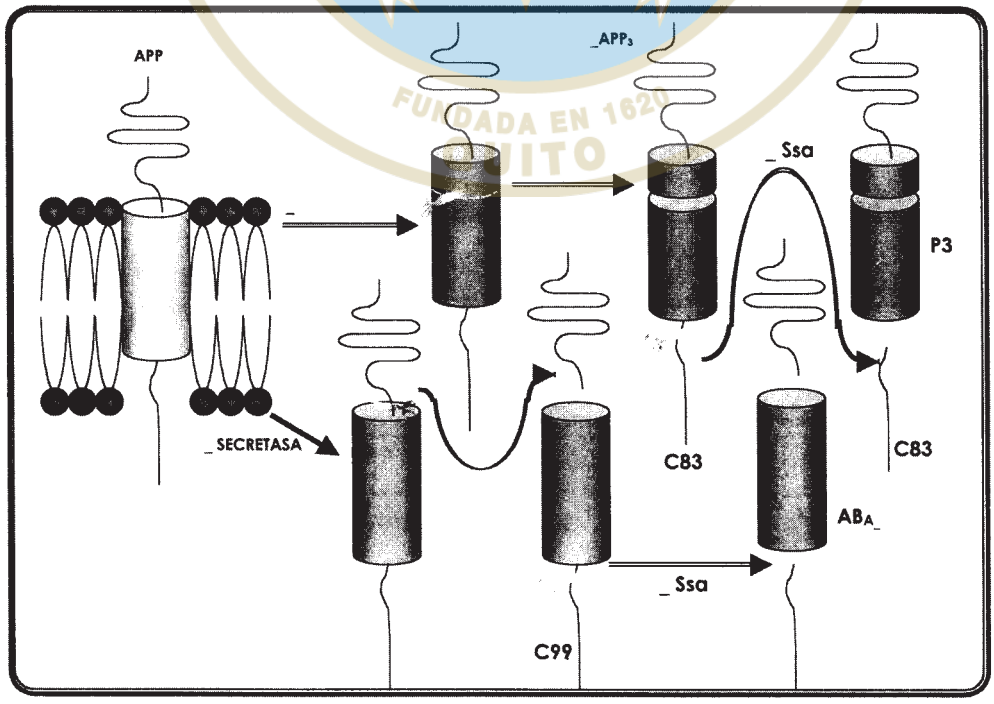
Bases anatomopatológicas y neuroquímicas para el tratamiento.

La enfermedad de Alzheimer (AD)es un trastomo neurodegenerativo que cursa con atrofia de la corteza encefálica, pérdida progresiva, irrefrenable e irreversible de neuronas corticales y subcorticales,

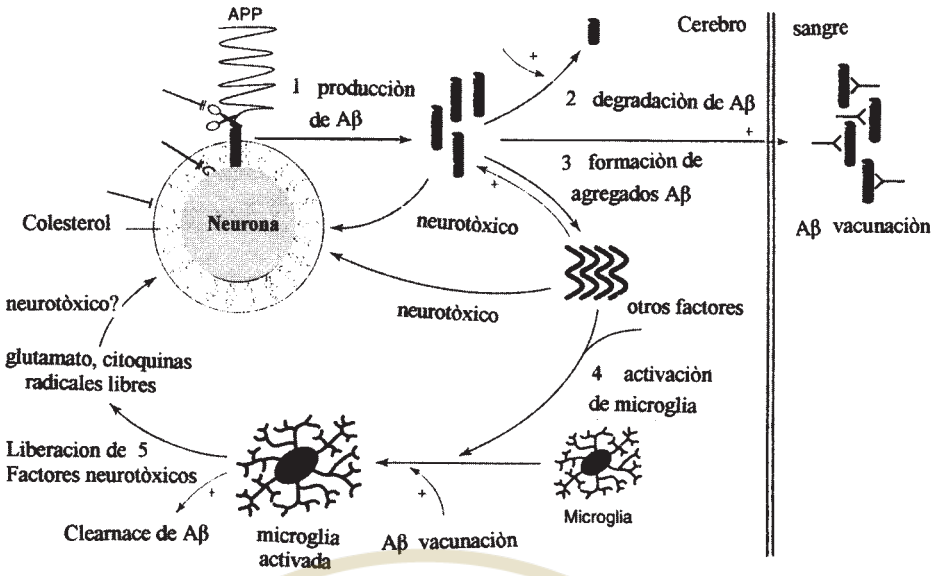
daño que lleva a progresiva afectación cogniti-va con compromiso selectivo de la memoria y el raciocinio abstracto. La esencia del trastorno se identifica en dos agregados proteicos: **placas amiloideas** o placas seniles de ubicación extracelular constituidas por depósitos del denominado péptido amiloide, y **ovillos** (entramado) **neurofibrilares** en el citoplasma, formados por una proteína hiperfosforilada especial denominada "tau", sobre todo distribuidos en las regiones cerebrales vinculadas con la memoria y el aprendizaje, hipocampo y corteza frontal . Estas placas seniles son acumulaciones esféricas de la ***proteina β-amiloidea,*** (**Aβ**), altamente insoluble, constituidas por un corazón central de fibrillas radiales rodeadas por neuritas distróficas conjuntamente con microglias y astrocitos reactivos; se sabe que la abundancia de marañas neurofibrilares es proporcional al daño cognoscitivo. En la constitución de las fibrillas amiloides participa una proteina precursora **APP** o precursor proteico amiloideo, cuya síntesis se encuentra regulada por un gen localizado en el brazo largo proximal del cromosoma 21. Como existen numerosos reportes sobre familias en las cuales la AD es heredada como un desorden autosómico dominante, es posible que la mutación de este gen resulte en una sustitución de isoleucina por valina en el codon 717, alteración que conjuntamente con ciertos factores ambientales hacen posible el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, la obtención de animales transgénicos ha extendido el compromiso mutagénico a 3 genes: (3APP, presenilina-1 y presenilina-2.

La APP sigue dos vías catalíticas, una no amiloidea afectada por la enzima P-secretasa formándose dos fragmentos, uno soluble llamado β-APPs y otro residuo C-terminal que tiene 83 aminoácidos y se llama C83, sobre esta fracción actúa la β-secretasa dividiéndola a su vez en otras dos fracciones: C83 y residuo P3. La vía amiloidea usa una β-secretasa que secciona la APP en el amino terminal de la Aβ y forma dos fragmentos uno soluble el βAPPs y otro con carbono terminal llamado C-99, sobre este último actúa la β-secretasa para el clivaje proteico que termina formando la fracción Aβ40 que es insoluble y será degradada enzimaticamente (fig. 66.1). El balance entre producción y degradación de proteina beta amiloidea puede alterarse llevando al depósito y acumulación de agregados amiloideos, ellos pueden ser neurotóxicos per se, o bien activar las microglias (4, en la figura 66.2) que liberan factores neurotóxicos (5) como parte de la respuesta inflamatoria. A base de este diseño neuroquímico, se postulan varios sitios para la interferencia farmacológica y gracias a tal esquema se ha postulado la **hipótesis de la cascada amiloidea** de la enfermedad de Alzheimer, que se resume en la fig 66.3.

A consecuencia de estos trastornos bioquímicos, son muchas las neuronas afectadas de evolución degenerativa, pero son las neuronas colinérgicas las que de inicio se lesionan especialmente las de los núcleos telencefálicos de la base relacionados con las funciones cognitivas, por esto el mejor recurso hasta hoy disponible desde el punto de vista terapéutico es aumentar la actividad colinérgica ce-



66.1 Vías catalíticas de APP, ver descripción en el texto



66.2 La hipótesis de la cascada amiloidea en la enfermedad de Alzheimer: 1. El clivaje de la proteina precursora de Aβ da lugar a la formación de la proteina amiloidea. 2. La proteina β-amiloidea formada es degradada por las enzimas. 3. El balance entre formación y degradación de Aβ se rompe y lleva a la acumulación 4. Las placas seniles son por si mismas neurotóxicas o pueden activar las microglias, que liberan factores neurotóxicos (5) como parte de una respuesta inflamatoria.

rebral. Sin embargo, esa vía no detiene ni disminuye la formación de placas seniles aunque la calidad de vida del enfermo mejora.

Tratamiento.

El mejor conocimiento de la patogenia neuroquímica de la placa senil y el entramado neurofibrilar abre interesantes perspectivas en el tratamiento de las demencias y en particular de la enfermedad de Alzheimer, de hecho, existen interesantes ensayos clínicos con varios de estos procedimientos, muchos no arrojan resultados satisfactorios, otros no superan los beneficios de las drogas colinérgicas en uso y algunos desde el punto de vista experimental abren perspectivas que deben ser garantizadas por la farmacología clínica. Las viejas posibilidades terapéuticas se fueron almacenando y hoy sólo están aprobadas:

* Inhbibidores de acetilcolinesterasa

* Memantina

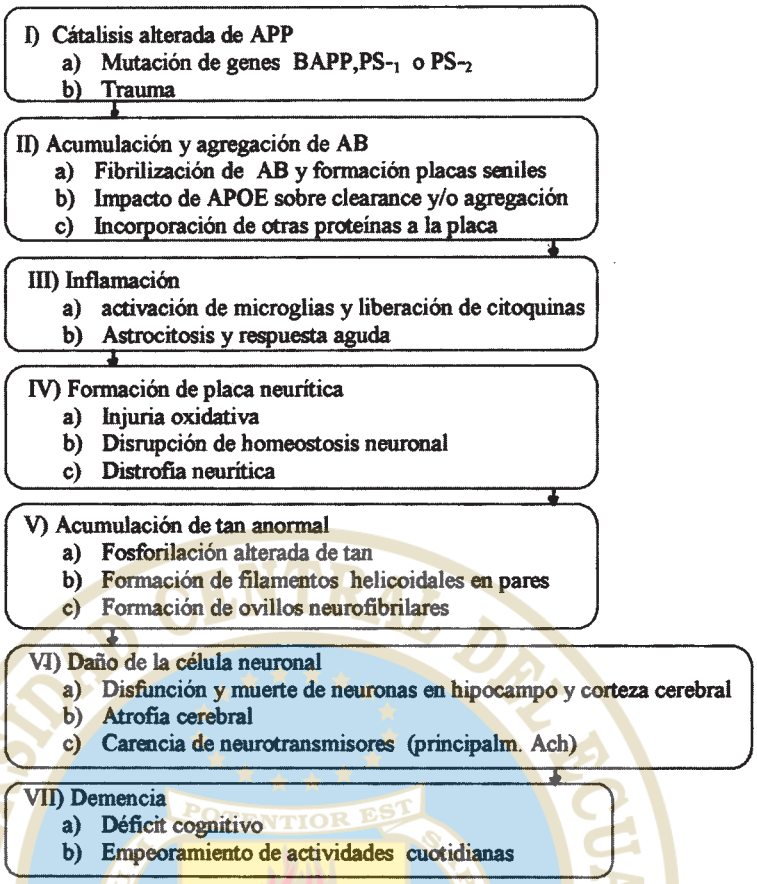
INHIBIDORES DE COLINESTERASA

Donepezilo
Galantamina
Rivastigmina
Tacrina

Estas sustancias no detienen la degeneración neuronal y por tanto la enfermedad progresa irremediablemente; han mostrado si, que mejoran sintomáticamente los componentes más reacios del Alzheimer: cognición, conducta y actividades de la vida diaria; de modo que el viejo llega a disminuir otros componentes medicamentosos de su ritual: neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos.

Es conocido que la acetilcolina liberada desde las vesículas presinápticas es hidrolizada por la acetilcolinesterasa específica en sus dos componentes: acetato y colina; la enzima se ubica tanto en la membrana pre como en la postsináptica, pero en los enfermos de Alzheimer, la destrucción de las neuronas colinérgicas hace que la enzima presináptica esté disminuida y la posibilidad de aumentar el neurotransmisor colinérgico ascienta en la inhibición de la forma Gl de la enzima, esto es, la ubicada en la membrana postsináptica. Los inhibidores reversibles como tacrina, donepezilo, , galantamina o fisostigmina se unen al sitio aniónico de la enzima (capítulo 16) en tanto rivastigmina lo hace al sitio esterásico y por ello la inhibición es más prolongada (10 horas).

Conforme a lo dicho, la efectividad de los inhibidores de colinesterasa, estará en relación con la cantidad de neuronas colinérgicas sanas o en posibilidad de producir acetilcolina; además, conforme pasa el tiempo, al disponer el cerebro de cantidades cada más exiguas de neurotransmisor, el efecto de estas sustancias disminuirá.



66.3 Hipótesis de la cascada amiloidea en la génesis de la enfermedad de Alzheimer

Todos los anticolinesterásicos tienen una buena absorción oral con destinos biodisponibles variables, así: donepezilo tiene 100% de biodisponibilidad y tacrina 20% porque muestra un alto efecto de primer paso (tabla 66.1), se distribuyen con amplitud y atraviesan la membrana hematomeníngea en proporción suficiente como para dar efectos centrales adecuados. Se metabolizan con intervención de las isozimas del sistema CYP450 pero también son afectadas por la propia colinesterasa, en todo caso sus metabolitos son inactivos y se eliminan por vía renal.

Como se trata de sustancias cuya aplicación se hace por largo tiempo, la adherencia de los enfermos y la intensidad y frecuencia de las reacciones adversas, así como el manejo adecuado de las dosis de inicio y de mantenimiento, permitirán aprovechar mejor los beneficios que las drogas ofrecen. Las reacciones ad-

TABLA 66-I

Caracteres cinéticos de inhibidores de colinesterasa

	Biodisp. (%)	Unión Prot (%).	Vol.Dist. (L / Kg)	$t_{1/2}$ (h)	Conc. Plasm. (h)
Donepezilo	100	96	12	70	3
Galantamina	90	20	17.5	8	2
Rivastigmina	40	40	2.5	1.8	2
Tacrina	20	50	5	4	2
Memantina	60	45	10	70	4

versas se relacionan con los efectos colinérgicos tanto centrales como periféricos que producen los anticolinesterásicos, sean de tipo muscarínico o nicotínico, siendo los más frecuentes: náusea, vómito, diarrea, insomnio, fatiga, calambres musculares, anorexia disminución de peso y con menos frecuencia, insomnio, bradicardia, ensueños, cefaleas, confusión, ansiedad, halucinaciones, aumento de la frecuencia urinaria.

Tacrina produce hepatotoxicidad que inicialmente se manifiesta por incremento de alanina aminotransferasa, enzima que debe monitorizarse al menos hasta la semana 12 de tratamiento, si en ese lapso el incremento es de tres veces la cifra normal, habrá que reducir la dosis o retirar el medicamento. Lo dicho ha marginado a esta sustancia del uso clínico.

Debido a la producción de efectos colinérgicos periféricos, se tendrá cuidado en pacientes con EPOC, trastornos del ritmo cardíaco, enfermedad ácidopéptica y durante anestesia cuidar la relajación muscular que se exagera con succinilcolina. Véanse dosis y presentaciones en la tabla 66.II.

Memantina (Namenda)

Es un bloqueador de los receptores NMDA para glutamato, aminoácido excitador que por su acción éxcito-tóxica tiene algún rol en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Presenta además bloqueo de receptores 5HT3 y receptores nicotínicos. Viene usándose con la propuesta de enlentecer el progreso de la enfermedad, tiene una cinética que favorece su administración oral con una vida media de 70 horas, esto permite iniciar el tratamiento con una sola tableta diaria e incrementar las dosis cada semana de acuerdo con la respuesta clínica. Posee pocos efectos adversos especialmente constipación, cefalea, confusión, vértigo y fatiga. Se administra a razón de 5 a 10 mg dos veces al día; se expende en tabletas de 5 y 10 mg y en solución oral de 2mg/ml.

Tratamiento de conductas anormales. Ver tabla 66.III y trasladarse a revisar los fármacos aconsejados en los capítulos correspondientes de este libro.

TABLA 66.II

Inhibidores de colinesterasa para tratar la enfermedad de Alzheimer

	DOSIS	PRESENTACION
Donepezilo (Aricept) (Eranz*)	Oral 5-10 mg/día	Tab. 5 y 10 mg.
Galantamina (Nivalina) (Razadyne)	Oral 8-16 mg/día	Sol. 4 mg / ml - 100 ml Tab.8 - 16 -24 mg
Rivastigmina (Excelon)	Oral 3 - 6 mg Bid.	Tab. 1.5 - 3 -4.5 - 6 mg
Tacrina (Cognex *)	Oral 40 –160 mg	Tab. 10,20,30 y 40 mg.

TABLA 66 - III

TRATAMIENTO DE LAS CONDUCTAS ANORMALES

Conducta agresiva	En un ambiente de relativa paz,el sujeto realiza agresiones contra otra persona, con furia sin detenerse como única defensa de sus conflictos	Imipramina, fluoxetina, buspirona, propranolol, litio clozapina, carbamazepina.
Conducta autolesiva	Son actos de agresividad contra si mismo expresados por golpes, bofetadas, arañazos casi siempre como expresión de un trastorno sicológico	Cloropromazina risperidona, buspirona, propranolol, carbamazepina
Conducta estereotipada	Movimientos repetidos que carecen de objetivos, agitación de manos, movimientos de maxilares, girar de la cabeza, manipulación de objetos. Se debería a hiperestimulación dopaminérgica	Neurolépticos cloropromazina, haloperidol, clozapina
Hiperactividad	Nerviosismo motor que se presenta en niños e impide estar quietos , muestra impulsividad y pérdida de atención	Metilfenidato, pemolina dexanfetamina

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ATKINSON, J.: Cerebrovascular structure and dementia: new drug targets, TIPS 22(12): 630,2001.

BARTUS, RT. DEAN, RL. BEER, B., and LIPPA, AS.: The cholynergic hipothesis of geriatric memory disfunction. Science 217, 408,1982.

CITRÓN, M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:677,2004.

DOMÍNGUEZ, D. And DeStrooper, B.: Novel therapeutic strategies provide the real test for the amyloid hipothesis of Alzheimer's disease. TIPS 23(7):324,2002.

EAGGER, SA.et al.:Tacrine in Alzheimer disease. Lancet, 337:989, 1991.

EIKELENBOOM , P. et al.: Inflammatory mechanism in Alzheimer disease. TIPS, 184 (15):447, 1994.

GOMEZ RAMOS A y AVILA J. Implicación de tau en la programación de la enfermedad de Olghaimer. Real Academia Nacional de farmacia. Monografía XXV, Madrid. 2009

HARDY, J, AND ALLSOP, D.: Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer disease. TIPS, 12:383, 1990.

JOHNSTON, M.V.: Cognitive disorders. In: Principles of drug therapy in Neurology. F.A. Davis, Philadelphia pp. 226, 1992.

PARSOLT, RD.: The silent epidemic: the search for treatment of age related memory impairment. TIPS, 10:3, 1989.

SAMLL,GW., and JARVICK, L.: El síndrome demencia. The Lancet (español), vol 2 (5): 368, 1983.

SCORER, C: Preclinical and clinical challenges in the development of disease modifying therapies for Alzheimer disease. Drug Discovery Today 6(23): 1207,2001.

THACKER, P.D.: Surprising discovery with Alzheimer's medication. Drug. Disc. Today, 8(9): 379, 2003.

WINBLAD, B. et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease. Lancet 367:1057, 2006.

CAPÍTULO 67

PSICOFARMACOLOGÍA

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

Un numeroso grupo de sustancias, unas de origen natural, obtenidas por síntesis o semisíntesis otras, producen cambios conductuales, mentales, de aprendizaje y sensoperceptivos cuyo estudio y aplicación ha revolucionado el campo de la siquiatría, volviéndola más humana, menos megalomaníaca, más humilde y objetiva.

La humanidad ha venido en uso de estas sustancias desde hace muchísimos años atrás, ya en "Materia Médica " de Dioscórides se mencionan los efectos tranquilizantes de la mandragora y los efectos alucinantes de la harmala, planta de la cual siglos más tarde se obtuvo la harmina.

Otra planta, la rauwolfia, conocida desde hace muchos siglos por los aborígenes de la India, según la denominación vernacular significa: ***"Planta para la locura"*** *(Pagalka-Dawa) y produce un alcaloide hipotensor y tranquilizante: la reserpina. En los Estados Unidos y en México han sido conocidos ciertos cactus con propiedades alucinantes como el "Lophophora cactus " cuyo nombre vernacular es mezcal o peyote, del que se obtuvo el alcaloide mezcalina. En la región amazónica de nuestro continente, los nativos "adivinan " el porvenir de la tribu, posiblemente desde milenios de años atrás, bebiendo infusiones de ayahuasca.*

Todos estos conocimientos habían existido desde hace mucho tiempo, pero sólo en 1892, E. Kraepelín publicó: "Influencia ejercida en algunos procesos síquicos simples por ciertos medicamentos", trabajo que le permitió ser considerado como el verdadero fundador de la Farmacosicología; sin embargo, son los decubrimientos realizados entre 1943 a 1954 los que sientan las bases científicas de este fascinante capítulo hoy convertido en subespecialidad médica, la ***Psicofarmacología.***

La magnitud del cambio ocurrido en Psiquiatría, en Psicología, en la concepción misma del hombre con el advenimiento de estas sustancias es enorme; nótese que el oscurantismo mágico-religioso de la humanidad hasta mediados del siglo XX, atribuyó todo el potencial biosicológico y sicosocial del hombre a poderes ultraterrestres emanados de un contexto indefinible designado como "alma humana ".

El avance científico revolucionario de estos años, robustece el marco conceptual del hombre como vivencia material, demuestra que sus reacciones

decomportamiento tienen base orgánica definida y cuantificable, enseña que cuando el hombre piensa, elabora ideas, llora, rie, se mueven sistemas enzimaticos, se consume energía, se elaboran unas substancias y se agotan otras; en suma, ningún fenómeno cognitivo carece de basamento bioquímico que lo sustente; es real y material.

Se ha ido construyendo la Psicofarmacología peldaño tras peldaño, uno de los más importantes fue el descubrimiento accidental que hizo Hoffman del LSD o dietilamida del ácido lisérgico en 1943, mientras realizaba investigaciones con los alcaloides del cornezuelo de centeno. En 1949 Cade utilizó por primera vez sales de litio para contrarrestar la manía, en 1952 se descubrían los efectos tranquilizantes de la cloropromazina (Largactil) y en 1955 se ratificaron técnica y científicamente los efectos antisicóticos de la rauwolfia. Por esa misma época se descubrieron los efectos tranquilizantes del meprobamato (Ecuanil).

*En 1957 Sternback sintetizó la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido que produjo relajamiento psíquico y llevó a crear el término de **tranquilizantes** para designar a estas sustancias, la palabra viene del latín **tranquilitas** que significa bonanza, fue acuñado por Yonkman en 1950, aunque otro grupo los denominó como **ataráxicos** que viene del griego ataraktos y significa tranquilo, intrépido; el término fue tomado del lenguaje de los estoicos que pretendían llegar a la eutimia por una vida honesta y por la meditación filosófica.*

En 1958 se introdujeron otros dos fármacos psicoactivos: imipramina y haloperidol y en la década de los 80 se produce un interés explosivo por el estudio de los aminoácidos excitatorios, protagonistas claves del procesamiento de la información, coordinación de movimientos, integración de los procesos cognoscitivos, aprendizaje y memoria. Es inusitado el afán por escudriñar la etiología de la ezquizofrenia que al parecer se va develando, con el descubrimiento de una severa interacción glutamino-dopaminérgica en el estriatum. El diseño de sustancias agonistas y/o antagonistas de receptores implicados en la génesis del pensamiento, las modificaciones de la afectividad o desórdenes del talante, constituyen las metas del presente siglo.

Los sicofármacos hoy en uso pueden ser clasificados en cuatro grandes grupos:

- *Sicotógenos o sicodislépticos*
- *Antisicóticos o neurolépticos*
- *Ansiolíticos o tranquilizantes*
- *Antidepresores.*

FÁRMACOS SICOTÓGENOS

Se definen como drogas que causan cambios mentales, perceptuales, emocionales y del comportamiento, acompañándose de trastornos motores; es decir, producen modificaciones del pensamiento similares a las que ocurren en las afecciones sicóticas. Han recibido denominaciones diversas: fármacos sicodélicos, sicotomiméticos, alucinógenos, sicodislépticos, sicotógenos.

El consumo de plantas que contienen este tipo de sustancias se remonta a las primeras instancias del hombre, aún hoy, en las comunidades aborígenes de África y América, los nativos celebran ceremonias mágico-religiosas con infusiones de plantas vernaculares, varias de las cuales no tienen informes en nuestra sociedad y otras son objeto de piratería hacia las urbes industrializadas.

En todos los peldaños históricos de la evolución humana, el hombre ha buscado asidero en procesos imaginativos o de transmutación a circunstancias irreales, en las cuales, por lo menos de modo temporal, se siente más realizado. Como que esta circunstancia se trastornó en necesaria para la civilización actual; un ciudadano dominado por la presión oceánica de falta de recursos, privaciones e interrogantes, aplastado por la sociedad e incierto en su destino mismo, fragmentado por la tecnología que crece y lo desplaza, atropellado por el consumismo para el que no tiene recursos. Este personaje débil y desprotegido va a buscar emociones y utopías en el "viaje" que las drogas son capaces de generar, aunque minutos más tarde "aterriza" en la plataforma de pánico e inseguridad que intentó abandonar.

Esta es parte de la explicación para el crecimiento exponencial e ilícito en el consumo y abuso de sustancias sicodélicas. En USA en el año 2006 más de 35 millones de americanos reportaron el consumo alguna vez de un alucinógeno y más de 1 millón lo habían consumido el último mes, de estos usuarios en los últimos años prefirieron consumir MDMA de modo que más de dos millones lo habían usado el año anterior, hasta convertirla en "droga de salón".

a) **LSD:** el más potente de los alucinógenos descubierto en 1943 en forma casual por Hoffman, químico de laboratorios Sandoz mientras realizaba experiencias con alcaloides del cornezuelo del centeno; accidentalmente había ingerido una pequeñísima cantidad de la sustancia recientemente sintetizada la

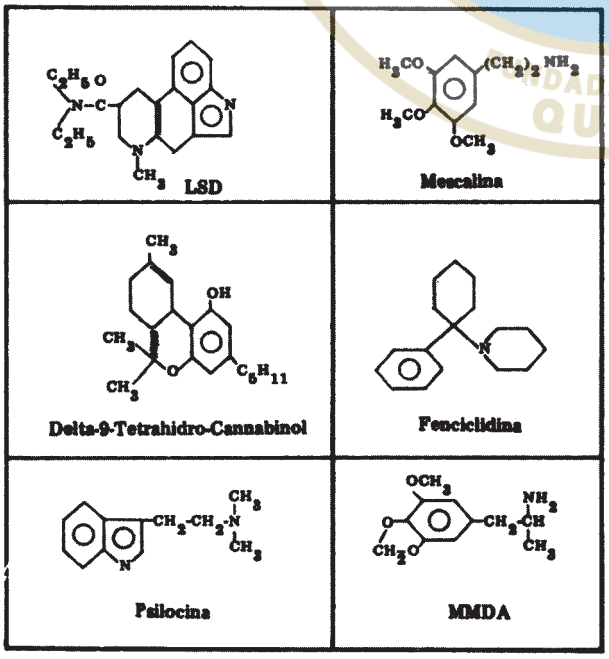
misma que le produjo, según descripción propia: "una peculiar sensación de vértigo e inquietud que me obligó a ir a casa donde me acosté y caí en una singular embriaguez en la que predominaba mi imaginación que se había hecho exagerada. Al cerrar los ojos surgían hacia mí figuras fantásticas, de plasticidad extraordinaria e intensos colores".

Su estructura química guarda relación con las aminas simpaticomiméticas, siendo farmacológicamente activa la forma dextrógira. (Fig. 67.1)

b) Mezcalina: sustancia obtenida del mezcal o peyote (Lophophora williamsii), planta cuyas infusiones sirvieron a los apaches mezcaleros para crear un rito religioso que gobernaba la mayor parte de sus actividades: el peyotismo.

Los indígenas consideran al peyote la planta que alivia todos los males de los mortales y durante sus celebraciones religiosas ingieren el peyote sacramental con la misma solemnidad y orden que el sacerdote cristiano consume el vino y el pan durante la misa.

c) Harmina: se obtiene entre nosotros de la ayahuasca, planta vernacular que crece en el Oriente y Costa; forma parte de la historia aborigen y está presente en las celebraciones mágico-religiosas de nuestros indios; en medio de saltos y sones arrancados de instrumentos primitivos beben la ayahuasca mezclada con chicha de yuca para tomar contacto con los espíritus de sus antepasados, que desde ubicaciones remotas descifran el porvenir de la tribu.



67.1 Estructura química de drogas sicotomiméticas

d) **Fenciclidina:** es un anestésico de uso veterinario convertido en fármaco de consumo epidémico en USA, adviene por síntesis química en la década del 50 y se introduce en clínica como anestésico general, pero se abandona rápidamente ya que los pacientes deliraban al salir de la anestesia. Produce aislamiento emocional, halucinaciones, postura catatónica y reactiva, molecularmente bloquea receptor NMDA y receptor delta de los opiáceos.

e) **Marihuana:** viejo recurso sicodélico que viene desde el medio Oriente y la India, obtenido de los cabos en flor de plantas de cáñamo, profundamente controvertida tanto en lo que atañe o sus efectos como a sus proyecciones sociales; crece sin mayores exigencias por diferentes lugares del orbe, pero en casi todos ellos, las restricciones civiles, la han convertido en siembra y procesamiento ilícitos.

f) **Psilocibina y psilocina:** son sicodislépticos usados por los nativos del norte de México y sudoeste de Estados Unidos, se obtienen del hongo "mágico" Psilocibe mexicana, pero son unas 1.000 veces menos potentes que LSD.

g) **Salvinorin A,** principio activo de la planta alucinógena Salvia divinorum usada por los mazatecas de México en Oaxaca bajo el nombre común de "hierba María" u "hojas de la Pastora", para realizar prácticas espirituales. Es la más potente de las plantas alucinógenas, en efecto, 200-1000 mcg equivalen a 50-250 mcg de LSD, pero el efecto no dura más de una hora.

h) Derivados sintéticos de anfetamina: MDMA metilenodioximetanfetamina, más conocida como **"éxtasis";** MDA o metilenodioxianfetamina o **"pildora del amor"** y DOB o bromodimetoxipropilamina y, MDEA, metilenodioxietil anfetamina o **"Eva"**; estas sustancias son preferidas por estudiantes universita-

rios pues favorecen la introspección y el conocimiento de si mismo, este último efecto ha creado un nuevo término para estas sustancias: **entactógenas.**

Efectos farmacológicos

Exepto marihuana y fenciclidina que se estudian aparte, las otras se describen en conjunto; son drogas que producen tres tipos de perturbaciones: síquicas, neurovegetativas y motoras.

1. **Alteraciones síquicas:** en esencia se produce gran sensibilidad para la percepción de estímulos, pero la capacidad interpretativa es muy pobre, después de un corto lapso luego de la administración de estas sustancias se observa un período de excitación síquica con síntomas neurovegetativos: taquicardia, salivación, dilatación pupilar, rubefacción de la cara, hiperreflexia ; se produce una sensación interna de enorme tensión que se alivia riendo o llorando aunque puede evolucionar al pánico, fuerte depresión y pensamientos suicidas, es lo que se describe como **"mal viaje".** De inmediato asoma una fase alucinógena, con alucinaciones visuales de tal riqueza que puede llegar a un estado francamente delusivo, incluso las sensopercepciones táctiles-dolorosas son convertidas en "cuadros de maravillosos colores". Los paisajes que aparecen durante esta fase mantienen extraordinariamente embelesado al paciente a tal punto que luego de describirlos usando muchos neologismos se queda silencioso contemplando sólo para él la maravillosa policromía que ha descubierto, los colores son "oídos" y los olores son "vistos". Las alucinaciones auditivas son raras, pero algunos episodios alucínatorios pueden recurrir después de largos intervalos.

   En algún momento, el sujeto se muestra más sensible al arte, la música, la creación literaria, prefiere y busca la armonía del universo, tiene inclinación hacia nobles y elevados sentimientos humanos. Al comienzo todo ello es placentero, hay una enorme sensación de bienestar, pero al desaparecer las alucinaciones puede producirse un estado de ansiedad, de angustia, de soledad que se disipa con gritos desesperados y puede llegarse al pánico.

   Luego o conjuntamente con las alucinaciones aparecen trastornos de la personalidad como despersonalización, esto es, el sujeto tiene la ilusión de no ser el mismo, de estar desligado del ambiente externo, su imagen subjetiva está distorsionada, no es la imagen humana habitual, siente que una pierna es más larga que la otra, que el ojo izquierdo es un sol y el derecho una montaña, etc. En otros momentos su personalidad se desdobla, cree ser él u otros al mismo tiempo y adopta actitudes críticas de los otros y de él mismo. Hay miedo de fragmentación o desintegración del ser, se produce una superposición de percepciones presentes y pasadas. Un efecto tardío producido por los sicodélicos es la aparición de trastornos visuales llamados **retrospecciones** que consisten en destellos de color, percepciones falsas, seudoalucinaciones y aparecen por el estrés, la fatiga, obscuridad.

   Por lo expuesto, se trata de un estado afín con la esquizofrenia, de allí que el cuadro síquico creado por estas drogas se ha llamado sicosis experimental aunque en el hombre sólo por excepción ocurren verdaderos episodios sicóticos.

2. **Trastornos motores:** así como la lisergida (LSD) provoca un cuadro síquico más abundante, los trastornos motores son más evidentes con la harmina, aparecen temblores de las extremidades y contracciones espasmódicas con exageración de ciertos reflejos; en los animales se producen saltos, ataxia y en ocasiones "marcha atrás" que raramente se han observado en el hombre. LSD produce también temblores y da piloerección.

3. **Trastornos neurovegetativos:** en general producen fenómenos de tipo simpaticomimético con algunas variantes así: la harmina produce baja de la presión arterial, la mezcalina y el LSD la aumentan; en los dos casos las cifras son pequeñas. Las dos primeras producen broncocontracción, la última brocorrelajación. Las tres dan taquicardia, náusea, somnolencia, debilidad, parestesias. LSD produce midriasis e incremento de la temperatura corporal, salivación, bochornos, epífora.

Mucho se había enfatizado sobre posibles acciones teratogénicas y aberraciones cromosómicas, producidas especialmente por LSD, hoy se ha negado esta posibilidad. Las drogas producen tolerancia a los efectos síquicos pero no se ven fenómenos de retiro, existe tolerancia cruzada entre ellas.

Mecanismo de acción

En buena medida, estas sustancias parecen trabajar alterando la transmisión serotonérgica especialmente a nivel del mesencéfalo; en efecto, actúan sea como agonistas o agonistas parciales de los receptores 5HT2 y suprimen la actividad eléctrica de las neuronas serotonérgicas del rafe. MDMA es mejor un inhibidor del sistema de transporte sináptico de 5HT, en forma similar a lo que hacen las anfetaminas y estimula la liberación de dopamina y serotonina.

Efectos adversos

El más común es pánico temporal que se produce en algunos usuarios y que lo describen como "mal viaje"; a veces se presenta sin la presencia de la droga recurrencia de sus efectos o "flashbacks", se presenta alta tolerancia a los efectos sobre la conducta y tolerancia cruzada entre mezcalina, LSD, psilocibina pero no con anfetaminas; su potencial adictivo es bajo. No ocurre síndrome de abstinencia, no se produce dependencia física y la muerte sobreviene por insuficiencia respiratoria, o suicidio.

Con MDMA se presentan crisis de hipertermia que pueden conducir a rabdomiolisis, insuficiencia aguda renal y hepática, coagulación intravascular diseminada y muerte.

Usos clínicos

El manejo de estas sustancias constituye una de las herramientas de trabajo experimental buscando la elucidación de trastornos tan complejos como los siquiátricos; en esta vía, con fines de investigación en voluntarios humanos se puede inducir sicosis experimentales administrando 50 a 100 mcg. de LSD o 500 mg de mezcalina.

Es indudable que la mayor trascendencia en el conocimiento de los fármacos sicodélicos deriva en la necesidad de ubicar y discernir sobre sus acciones lesivas, a objeto de impedir su diseminación. La dependencia a la que están sometidos nuestros pueblos, mal puede inducirnos hacia el deterioro mental de la juventud, tras la importación de prácticas extrañas a su idiosincrasia y a su porvenir; la energía de nuestros jóvenes debe utilizarse en la búsqueda de objetivos más elevados. MDMA se está investigando para tratar el estrés postraumático y la ansiedad asociada con cáncer avanzado.

El tratamiento de la intoxicación se hará con diazepam, haloperidol y dantroleno. A veces los neurolépticos pueden intensificar los experiencias sicóticas.

MARIHUANA

Es la droga sicodélica de mayor consumo en todo el mundo, se calcula que entre 250-320 millones de sujetos la usan con predominio de hombres sobre mujeres; USA es el país de mayor consumo con una estimación de 98 millones de usuarios que indicaron haberla usado alguna vez en la vida y 25 millones en el año anterior a la encuesta (2006). Los chinos la conocieron y consumieron 2.700 años antes de Cristo, pero fueron los hindúes quienes descubrieron sus propiedades sicoactivas hacia 1400 a.c.

La actividad farmacológica de esta planta proviene fundamentalmente de su contenido en delta-9 tetrahidrocannabinol (9-THC); es una especie de cáñamo que se cultiva sin mayores exigencias, **Cannabis sativa,** esta ofrece la substancia en todas sus partes a pesar de que las inflorescencias de la planta femenina exudan una resina más potente que las hojas. En el Medio Oriente se las conoce con el nombre de hachís, a la vez que contiene una resina color pardo con alta concentración de THC. Los diferentes preparados del mercado ilícito contienen varias concentraciones de THC, desde una forma débil con 5mg hasta una abigarradamente cargada de 100.

Propiedades farmacológicas

En la esfera sicológica la acción predominante es la sedación, pero dosis crecientes pueden llevar a un estado de excitación y desinhibición parecidos a la intoxicación alcohólica ligera sin agresividad; desde luego, el estado emocional previo, vía de administración y la ubicación social e intelectual del "fumador" modificarán las reacciones al producto. Por ello precisamente el espectro de las reacciones emocionales es muy amplio, puede haber desorientación o euforia, sensación de bienestar o apatía. Desde el punto de vista legal se la considera, antes que sedante como un "alucinógeno ligero" capaz de inducir un estado onírico, hipnagógico, con tendencia a incrementar la capacidad de fantasear e invertir la apariencia real de los estímulos. En ocasiones y

cuando se fuma por primera vez o se reciben dosis altas se han observado reacciones sicóticas, con despersonalización, pérdida de la razón, alucinaciones. En lenguaje coloquial, el estado mental creado por cannabis es referido como: "apedreado", "cargado" o "asolado".

Con el uso de la marihuana se ha reportado pérdida de la memoria a corto plazo, hay deterioro de los procesos perceptivos y de dicernimiento, percepción alterada del tiempo con tendencia a confundir pasado, presente y futuro, pero el apetito se incrementa, la audición es más fina, las imágenes visuales son más vividas, hay congestión conjuntival. Puede desarrollarse un **"síndrome amotivacional"** con el cual el consumidor muestra desinterés por compromisos sociales y actividades de formación, se aisla, abandona el trabajo, el colegio, inicia actividades delictivas. En animales de laboratorio las dosis tóxicas paralizan el centro respiratorio.

De otro lado, la marihuana produce taquicardia, hipertensión arterial e hipotensión ortostática, tanto más acentuada cuanto más altas sean las dosis; vasodilatación sobre todo notoria en el ojo con aspecto de c onjuntivitis propia de estos fumadores y reducción de la presión intraocular, hay temblor muscular con deterioro de la coordinación observable sobre todo en los fumadores crónicos, en ellos también se advierte bronquitis y enfisema. Deprime los reflejos medulares polisinápti cos y puede actuar como anticonvulsionante, estimula el apetito y el humo, igual que ocurre con el del tabaco aceleran la cancerización de las células pulmonares en cultivos de tejido.

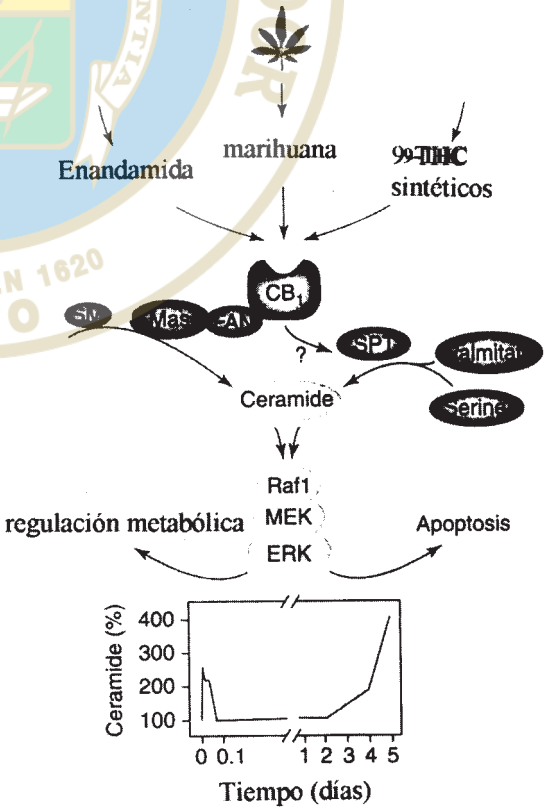
Mecanismo de acción

La ligadura del 9-THC con sitios específicos de las neuronas permitió no solo descubrir los receptores propios para marihuana, sino dilucidar sobre la existencia y conformación del sistema cannabinoideo endógeno representado por dos sustancias: **anandamida y 2-arachidonoilglicerol** descubiertos en 1992 por W. Devane y que derivan del ácido araquidónico, por acción en la membrana celular de la enzima fosfolipasa D. Está implicada la anandamida en el incremento del apetito y el desarrollo de tolerancia al alcohol y otras drogas mediante la liberación de dopamina en el núcleo acumbens (capítulo 57)

Hay dos receptores cannabinoideos: CB1 y CB2 el primero de preferente localización presináptica, cuya activación, facilita la liberación de varios neurotransmisores, se ubica en cerebro, sistema nervioso periférico y varios órganos, es activado por anandamida; el segundo está restringido al sistema inmune y no tiene aún clara su función, se lo ha detectado en linfocitos, macrófagos y bazo. Los dos receptores están acoplados a pG e inhiben adenililciclasa, bloquean los canales de calcio voltaje-dependientes y activan los canales de K; además el CB1 funciona con un segundo mensajero que es la **ceramida,** a través del cual, es posible que los cannabinoideos induzcan apoptosis, esto es, el control de la decisión celular de vivir o morir, (fig. 67.2)

Farmacocinética

El THC que se libera con el humo al fumar la marihuana se absorbe rápidamente a través de los alvéolos, si se administra por vía oral la absorción es más lenta y solo corresponde al 50%; en uno y otro caso las concentraciones plasmáticas útiles son alcanzadas con relativa facilidad por lo cual los efectos se observan casi en una hora, desaparece con rapidez de sangre y cerebro pero al acumularse en tejido adiposo se elimina en varias semanas lo que permite detectarla fácilmente en deportistas Se metaboliza tanto en el plasma como en el hígado, hay un derivado 11-hidroxi que es más activo y otros metabolitos inactivos salen con la orina. El tiempo medio de acción no es mayor de un par de horas.



67.2 Tránsito de la señal desde el receptor CB-1. SM=esfingomielina. FAN=factor de adaptación a esfingomielinasa (Smasa). Raf-1, MEK, ERK, proteinas kinasas. M Guzmán, TIPS 22, 2001.

Efectos adversos

Las primeras experiencias causan náusea y vómito, congestión de las conjuntivas pero las pupilas se mantienen normales o ligeramente mióticas. No se ha establecido que produzca dependencia física aunque provoca tolerancia en relación sobre todo con el ritmo cardíaco, la orientación en el tiempo y la coordinación sicomotriz, solo en fumadores de la hierba pertinaces y a dosis altas se ha observado síndrome de retirada que se expresa por inquietud, irritabilidad, agitación, taquicardia, insomnio, náusea y cólicos. En animales es potencialmente teratogénica aunque tales efectos no se han observado en el hombre, sin embargo, se recomienda a las mujeres en edad fértil evitar el uso de esta "yerba". El tratamiento de la intoxicación es sintomático.

Usos

Su exagerado consumo social en incremento cada año, los problemas de tipo legal que provoca, las intoxicaciones que produce y las aplicaciones clínicas de sus agonistas y antagonistas, obligan el conocimiento del médico. El tratamiento de las reacciones sicóticas agudas consiste en establecer la confianza y apoyar al enfermo, para el otro tipo de reacciones puede administrarse diazepam 10 mg IM.

Los conocimientos actuales sobre la fisiología del sistema cannabinoideo y las propiedades de marihuana han adquirido tal importancia que en la década del 90, se publicaron 2.400 artículos y se abren interesantes perspectivas terapéuticas de la marihuana medicinal en el vómito, dolor, espasticidad, glaucoma, adicción a drogas, síndrome caquectizante asociado al SIDA. De hecho, en farmacoterapia ya se dispone de **dronabinol** (Marinol) y **nabilona** (Cesamet) que se usan como antieméticos durante la terapia antineo-plásica, dronabinol a razón de 5 mg/m2 una hora antes de iniciar la quimioterapia y nabilona 1-2 mg c/12 horas. Una mezcla de THC y cannabidiol está aprobada con el nombre de **Sativex** para el tratamiento del dolor neuropático y esclerosis múltiple. **Rimonabant (Acomplia)** es un antagonista CB1 que ya está en el mercado para tratar la obesidad; **el ácido ajulínico,** derivado de 9-THC, se ensaya en la esclerosis múltiple y como potente antiinflamatorio, otro antagonista como SR 141716 para contrarrestar la adicción al alcohol.

FENCICLIDINA

Es un anestésico general usado en Veterinaria, derivado de las arilciclohexilaminas que constituye a la fecha, la sustancia alucinógena de mayor consumo en Estados Unidos pero con escasa difusión en Latinoamérica. Se la conoce también con el nombre de PCP y en el argot callejero como **"polvo de los ángeles"** o **"pildora de la paz";** se consume sola o mezclada con marihuana, barbitúricos o anfetaminas, en forma de polvo, inyecciones, tabletas, etc., para estornudarla o para fumarla.

Se cataloga como una droga "disociativa" conjuntamente con ketamina y dextropropoxifeno. El cuadro sicológico creado por la fenciclidina es exquisito y varía con la cantidad de fármaco administrado: las dosis menores trasladan al sujeto por un "viaje" de placer con sentimiento de tranquilidad, hay exageración en la percepción de los estímulos externos, excitación, alucinaciones, apatía. Con dosis más altas pueden exhibir una conducta grotesca, se muestran agresivos, confusos, estuporosos, con la mirada extraviada, adoptan una postura catatónica tipo esquizofrenia, pueden entrar en convulsiones, el pensamiento se desorganiza, hay somnolencia. Las dosis tóxicas deprimen el centro respiratorio y pueden causar la muerte. Dependiendo del tipo de sujetos que consumen la sustancia el cuadro puede simular un comportamiento sicótico y esquizofrénico conduciendo al suicidio. Las dosis moderadas producen hipertensión taquicardia, hipertonicidad de la musculatura esquelética, contracciones mioclónicas, nistagmus horizontal o vertical o ambos, ataxia. En caso de intoxicación asoma amnesia y catatonía ("agujero k") o rabdomiolisis que conduce a insuficiencia renal.

Los cambios sicológicos pueden estar acompañados de sudoración, sialorrea, rigidez muscular, aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca.

Fenciclidina produce tolerancia, mientras las dosis corrientes llegan a 100 mg/día, los sujetos tolerantes requieren hasta 1 gramo, induce dependencia sicológica, pero no produce dependencia física. El mecanismo de acción, está relacionado con bloqueo del receptor NMDA para glutamato. Hay algunos síntomas de retiro sin que constituya un verdadero síndrome: ansiedad, diaforesis, hipersomnia, tremor.

El tratamiento de la intoxicación debe consultar algunas medidas: succión de secreciones en el caso de sialorrea abundante, asegurar buena ventilación cuando exista depresión respiratoria, en los cuadros sicóti-

cos se prefiere la administración de haloperidol, en los casos de hipertensión arterial: hidralazina. Diazepam puede ser útil como anticonvulsionante y un antipirético (acetaminofeno) si el fenómeno cursa con fiebre.

La **ketamina** y dosis altas de **dextropropoxifeno** producen iguales efectos que fenciclidina, este último, a través de un metabolito el dextrofan que actúa también como antagonista NMDA.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ABRAHAM, H.D., and ALDRIGE, A.M.: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. Addiction 88: 1327, 1993.

ARSENAULT L, et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiatry 184:110, 2004.

GLENON, R.A.: Do classical hallucinogens act. as 5HT agonists or antagonist? Neuropsychopharmacology. 3:509, 1990.

GUZMAN M Y GALVE-ROPERH I. Endocannabinoids: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXV; Madrid 2009.

HWLETT, A.C.: Reverse pharmacology applied to the cannabinoid receptor. Trends Pharmacol. Sci. 11: 395, 1990.

1VERSEN LL. Speed, Ecstasy, ritalin. The science of amphetamine. Oxford University Press, 2006.

JOHNS, A.: Psychiatric effects of cannabis. Br. J. Psychiatry 178: 116,2002

NICHOLS DE. Hallucinogens. Pharmacol Ther 101:131, 2004

PEROUTKA, S.J.: 5-Hydroxytryptamine receptor interactions of d-lysergic acid diethylamide. In 50 Years of LSD. Pletscher, A. ed. Parthenon Publishing, N. York pp. 19, 1994.

SHEFFER, DJ., and ROTH, B.: Salvinorin A: The "magic mind" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opiod receptor. TIPS 24 (3): 107, 2003

SCHICKER, E., KATHMANN, M.: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. TIPS, 22(1):565, 2001.

STRASSMAN, R.J.: Adverse reactions to psyquedelic drugs. A review of the literature. J. Nerv. Ment. Dis. 172:577, 1984.

CAPÍTULO 68

DROGAS ANTISICÓTICAS

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La historia del tratamiento medicamentoso de los trastornos sicóticos, no está exenta de episodios sorprendentes, como no lo está el estudio y conocimiento de la etiología de estos trastornos. Los "locos", inicialmente preteridos y perseguidos fueron acusados de haber transgredido disposiciones religiosas o divinas; más tarde se los recluta en ***"cárceles sanitarias*** *" severamente custodiados y periódicamente sacudidos por descargas eléctricas o insulínicas. Desde que Rhone-Poulenc decidió investigar un antihistamínico con poderes centrales más potentes que* ***prometazina,*** *para ponerlo a disposición del cirujano francés Laborit, nadie supuso que tal proyecto beneficiaría tanto a la Psiquiatría como lo hizo más tarde la* ***cloropromazina.*** *De otro lado, la misma enfermedad calificada de inicio, en casi todas las culturas, como un castigo de los dioses, ha ido, aunque de modo bastante lento, descifrando sus confidencias y de modo especial el conocimiento del proceso neuroquímico que es el responsable de la esquizofrenia, va camino de ser conocido.*

En las dos últimas décadas ha prevalecido la ***"hipótesis dopaminérgica*** *" sobre la génesis de la esquizofrenia propuesta por Carlson, quien más tarde ganó el premio Nobel (año 2000); sin embargo, una enfermedad tan compleja que distorciona la función más elevada de la evolución biológica como es el pensamiento, no puede concebirse como la distorción de un solo sistema de neurotransmisión; más aún si en el sistema límbico, corteza y diencéfalo, sitios básicos para la elaboración de esta función, coexisten neuronas con los más diversos sistemas de información sinóptica. En todo caso, la reconceptualización de la patofisiología dopaminérgica de la esquizofrenia (Yang, CR., 1999) sugiere la disfunción del receptor D_1 en la corteza prefrontal media, acompañada por hiperactividad secundaria del receptor D_2 en el hipocampo ventral área ventrotegmentaria subcorticaly el núcleo acumbens; la disfunción D_1 provocaría los síntomas negativos de la enfermedad y la hiperactividad D_2, los síntomas positivos del trastorno.*

A inicios de 1980, J.S. Kimfue el primero en proponer que la hipofunción de glutamato podría ser la base de la esquizofrenia, se basó en el hallazgo de bajas concentraciones de este aminoácido en el fluido cerebral de enfermos esquizofrénicos.

Más tarde se dieron nuevas evidencias sobre la potencial participación de aminoácidos excitatorios

en esta enfermedad; en efecto, la fenciclidina produce trastornos sicóticos interactuando con el receptor NMDA, ***la dizocilpina,*** *sustancia que también actúa sobre el receptor de glutamato y tiene mayor afinidad que fenciclidina, produce cambios motores en animales de experimentación, sin unirse a D_1 ó D_2; además, el shock insulínico, viejo procedimiento utilizado para tratar enfermos esquizofrénicos, se sabe hoy, que produce incremento de glutamato cerebral.*

En resumen, la hiperactividad dopaminérgica sería responsable de los síntomas positivos de la enfermedad y la deficiente activación del receptor NMDA origina los síntomas negativos.

Con estos antecedentes, ha surgido la hipótesis de que la esquizofrenia podría deberse a una deficiencia en la neurotransmisión glutaminérgica que llevaría a un disbalance entre sistemas dopaminérgicos y glutaminérgicos en el estriatum y reducción de la actividad GABA. Tal disbalance estaría causado:

1. *Por estimulación de receptores dopaminérgicos presinápticos ubicados en los terminales nerviosos glutaminérgicos, que limitan la liberación de glutamato o bien, inhibición de los receptores NMDA presinápticos ubicados en los terminales nerviosos dopaminérgicos, que favorece la evacuación de dopamina (Fig. 68.1).*

2. *Por alteración genética en la regulación de la síntesis de receptores NMDA.*

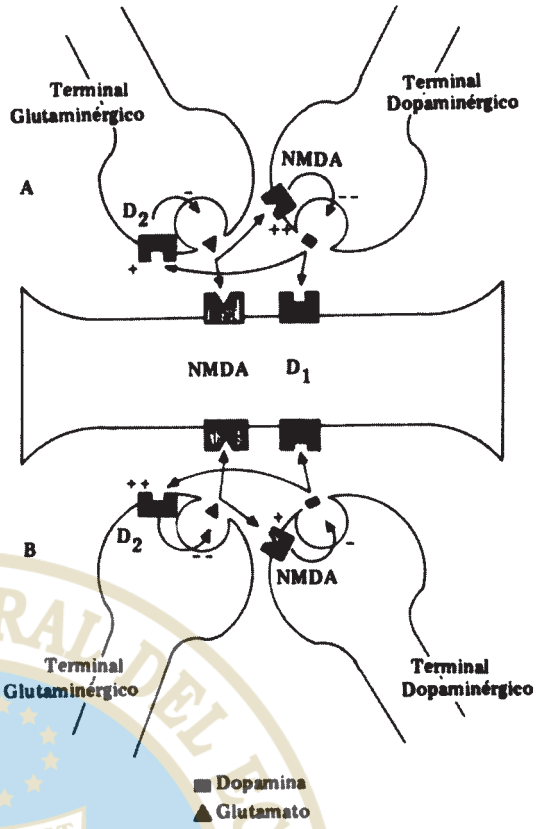
3. *Sobreabundancia de inervación glutaminérgica en la corteza fronto orbitaria.*

Diversos estudios han comprometido a otros neurotransmisores: reducción de colecistoquinina, somatostatina, sustancia P y neurotensina que funcionan como moduladores de la actividad dopaminérgica cerebral.

Estas reflexiones vuelven promisoria la terapia antisicótica, utilizando sustancias agonistas glutaminérgicos, inhibidores selectivos de receptores presinápticos de dopamina, agonistas D_1 y antagonistas D_2 como es el caso de una nueva sustancia de origen vegetal, la ***estefolidina.***

EZQUIZOFRENIA

Afecta al 1% de la población mundial y constituye una de las más importantes causas de discapacidad



68.1 Posible mecanismo neuroquímico para la génesis de esquizofrenia. En A se esquematiza la interacción cerebral normal entre transmisión dopaminérgica y glutaminérgica. En B déficit del retrocontrol que genera la sicosis con insuficiencia de la neurotransmisión GABAérgica y potenciación de la neurotransmisión glutaminérgica. (ver texto)

crónica, la etiología es desconocida, implica diversas anomalías neuromorfológicas y neuroquímicas y en su patogénesis juegan papel importante factores genéticos potenciados por factores ambientales y epigenéticos.

La esquizofrenia es una enfermedad emocionalmente devastadora que deteriora las relaciones familiares, sociales y de trabajo del enfermo, caracterizada por una variedad de síntomas que se clasifican en tres categorías:

1.- Síntomas positivos:
- Hiperactividad.
- Alucinaciones y delusiones.
- Lenguaje desorganizado
- Paranoia
- Contenido bizarro del pensamiento.

2.- Síntomas negativos:
- Retardo sicomotor.
- Aplanamiento afectivo.
- Anergia, abulia, apatía.
- Aislamiento social.

1.- Síntomas cognitivos:
- Alteraciones en la atención, memoria y funciones ejecutivas.

Esta sicopatía se presenta en aproximadamente el 1% de la población y muestra un componente hereditario; los episodios agudos son recurrentes con predominio de síntomas positivos y evoluciona a la cronicidad, en la cual sobresalen los síntomas negativos.

CLASIFICACIÓN

Consideramos dos grupos de sustancias antisicóticas, conforme al mecanismo de acción:

1. **Típicos,** los antisicóticos que actúan principalmente antagonizando la neurotransmisión dopaminérgica cerebral, se acompañan de parkinsonismo, pertenecen a las siguientes familias:

   a. Fenotiazinas: clorpromazina.
   b. Butirofenonas: haloperidol.
   c. Tioxantenos: clorprotixeno.
   d. Difenilbutilpiperidinas: pimozida.
   e. Dihídroindolona (Molindona).
   f. Dibenzoxa-zepina: loxapina

2. **Atípicos,** los antisicóticos que actúan por un mecanismo no necesariamente dopaminérgico, sin reacciones extrapiramidales intensas, pertenecen a las siguientes familias:

   a. Benzamidas: sulpirida.
   b. Dibenzodiazepinasxlozapina, olanzapina.
   c. Benzisoxazoles: risperidona, ziprasidona.
   d. Dibenzotiazepinas: quetiapinas, zotiepina.
   e. Dibenzooxepinas: asenapina.

1. ANTISICÓTICOS TÍPICOS

FENOTIAZINAS

Las fenotiazinas sustituidas son las sustancias de mayor uso en Psiquiatría, aparte de ser útiles para tratar los trastornos siquiátricos se emplean como antieméticas, antihistamínicas, antipruriginosas, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El primer compuesto del grupo, la fenotiazina se sintetizó en 1883, y sólo alcanzó aplicaciones clínicas en calidad de antihelmíntico e insecticida en 1930; esta sustancia sirvió de base para sintetizar un derivado, la prometazina (Fenergán) que se la encontró con propiedades antihistamínicas y sedantes. Como sucede frecuentemente en Farmacología, una vez que se descubre un compuesto, es posible sintetizar una serie de nuevas sustancias, alargando o acortando determinada cadena química, agregando o suprimiendo un grupo funcional, etc. Se obtuvo en este plan de síntesis la cloropromazina en 1950 por Charpentier, encontrándose que sus efectos antieméticos eran superiores a los de la prometazina, siendo en esa época uno de los más efectivos.

La cloropromazina se introdujo en terapéutica como antiemético. Muy pronto Laborit, cirujano del ejército francés, comenzó a desarrollar la llamada **"hibernación artificial".** Era conocido y Laborit lo ensayó experimentalmente el hecho de que los animales hibernantes podían soportar con éxito grandes traumatismos.

Laborit ensayó una especie de hibernación en sus pacientes quirúrgicos con el objeto de disminuir el riesgo de shock quirúrgico o traumático. Con este fin y para potenciar la anestesia comenzó a usar lo que denominó el **"coktail lítico"** que era una asociación de prometazina, cloropromazina y meperidina añadida de un relajante de la fibra muscular estriada, succinilcolina. Con la administración de este "cocktail lítico" no sólo se puede obtener anestesia potencializada, sino que el paciente puede ser sometido a hipotermia controlada que crea una situación fisiológica parecida a la hibernación.

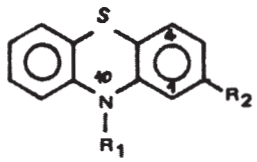
Delay y Deniker en 1952 la ensayaron en pacientes siquiátricos, sobre todo esquizofrénicos, encontrando que la administración de la cloropromazina mejoraba su estado.

Se han sintetizado más de dos docenas de derivados fenotiazínicos, sus propiedades farmacológicas son bastante parecidas, hay algunas diferencias que señalaremos oportunamente y tomaremos como base para su descripción la más importante del grupo: cloropromazina.

Se agrupan según las características de la cadena lateral en 3 grupos:

1. Con cadena lateral alifática (Fig. 68.2)

   - Cloropromazina
   - Flupromazina
   - Prometazina
   - Trifluprómazina



	R_1	R_2
1.— Con cadena lateral alifática.		
Clorpromazina	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$-Cl$
Levomepromazina	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	$-OCH_3$
Prometazina	$-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$	$-H$
2.— Con cadena lateral piperidínica.		
Periziacina	$-(CH_2)_3-$ piperidina-OH	$-CN$
Tioridazina	$-(CH_2)_2-$ piperidina-N-CH_3	$-SCH_3$
3.— Con cadena lateral piperazínica.		
Perfenazina	$-(CH_2)_3-$ piperazina-$N-CH_2-CH_2OH$	$-Cl$
Proclorperazina	$-(CH_2)_3-$ piperazina-$N-CH_3$	$-Cl$
Trifluoperazina	$-(CH_2)_3-$ piperazina-$N-CH_3$	$-CF_3$
Tioproperazina	$-(CH_2)_3-$ piperazina-$N-CH_3$	$-SO_2N(CH_3)_2$

68.2 Estructura química de drogas fenotiazínicas

2. Con cadena lateral piperidinica
   - Pipotiazina
   - Tioridazina
3. Con cadena lateral piperazínica
   - Flufenazina
   - Perfenazina
   - Proclorperazina
   - Tietilperazina
   - Trifluoperazina

Propiedades farmacológicas

Se reconocen para las fenotiazinas sustituidas las siguientes propiedades:

1. Producen sedación.
2. Bloquean la conducta de evitación condicionada en los animales, respetan la no condicionada, bloquean la locomoción y los estereotipos inducidos por apomorfina.
3. Producen cambios conductuales en el hombre, disminución de la actividad sicomotora, indiferencia frente al mundo exterior.
4. Actuando sobre el hipotálamo producen acción antiemética, alteraciones en la regulación de la temperatura y trastornos endocrinos.
5. Alteran el tono del músculo esquelético y facilitan las descargas convulsivas.
6. Modifican las funciones del sistema nervioso vegetativo produciendo bloqueo colinérgico, bloqueo adrenérgico tipo alfa, estimulación beta.
7. Tienen acción analgésica y antipruriginosa.
8. Tienen acción antihistamínica, antiserotonínica y anestésica local.

1. **Acciones sobre el sistema nervioso central:**

a) **Efecto sobre la conducta:** Estas sustancias en dosis pequeñas producen sedación y efectos ansiolíticos que difieren de las producidas por barbitúricos porque el paciente puede ser despertado con facilidad y produce menor ataxia e incoordinación que ellos. Nótese que en pacientes sicóticos que reciben dosis enormes de cloropromazina, la sedación no llega a la anestesia y el paciente continúa respondiendo a los estímulos dolorosos. Por estas características se los denomina: **neurolépticos.** Bajo la acción de estas sustancias el sujeto experimenta un estado de indiferencia o apatía, permanece en silencio, aunque responde con propiedad a las preguntas, se muestra lento y parsimonioso, puede no haber alteración del estado de conciencia y vigilia ni de las facultades intelectuales. Este síndrome sicológico creado por la cloropramazina ha sido designado como **Síndrome neuroléptico,** más notorio y claro en sujetos no sicóticos, se caracteriza por: lentificación sicomotora, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva.

En poco tiempo los pacientes sicóticos van perdiendo alucinaciones, delirios, se muestran menos agitados y agresivos, más comunicativos, menos incoherentes. En los pacientes esquizofrénicos las fenotiazinas mejoran sobre todo los **síntomas positivos:** con baja efectividad sobre los **síntomas negativos** y débil efecto sobre **síntomas cognitivos.**

Todos los neurolépticos producen estados cataléptico en animales de laboratorio, estados de inmovilidad que persisten algún tiempo; así: los ratones permanecen rígidos agarrados a un bastón, no hay parálisis pero tampoco movimiento y adoptan las posturas más extrañas, tal estado se parece mucho a la catatonía que se observa en los pacientes esquizofrénicos. Otra característica de las fenotiazinas es que administradas aun a dosis altas, no inducen sueño, ello las diferencia de barbitúricos y ansiolíticos (tranquilizantes); de otro lado, los tranquilizantes no producen inmovilidad cataléptica ni efectos extrapiramidales, (ellos producen relajación de la musculatura) tienen marcada acción anticonvulsionante y neta acción amansadora en animales carniceros, propiedades que no presentan los neurolépticos. (Tabla 68-I).

La acción sedante produce rápidamente tolerancia, fenómeno que no se observa para

TABLA 68 - I
Caracteres diferenciales entre varias familias de fármacos sedantes

	FENOTIAZINAS	BENZODIAZ.	BARBITÚRICOS
Inhibición de reflejos condicionados	+++	+	++
Inhibición de reflejos no condicionados	0 (+)	0	++
Inhibición actividad motora	+++	+	++
Acción anticonvulsivante	0	++	+++
Inmovilidad cataléptica	+++	0	0
Bloqueo reflejos medulares polisinápticos	0	++	0
Narcosis	0	++	+++
Efecto amansador	0	+++	0
Acción antisicótica	+++	0	0

\+ actividad primaria
++ actividad intensa
+++ actividad máxima
0 no tiene actividad

los cambios de conducta ni siquiera para la modificación del pensamiento alterado de los esquizofrénicos. Estas drogas no producen excitación. En los animales bloquean las respuestas condicionadas (sonido del timbre) pero no impiden la reacción de huida no condicionada (subir a un poste luego de un choque eléctrico), cosa que sí ocurre con los barbitúricos. Por esta razón deben manejarse con cuidado en los niños, especialmente si se administran durante largos plazos, ya que dificultarán el aprendizaje.

b) **Efectos hipotálamo-hipofisarios:** Actuando a nivel del hipotálamo las fenotiazinas sustituidas deprimen los mecanismos de regulación de la temperatura convirtiendo en poiquilotermos a los animales monotermos, esto es, su temperatura corporal pasa a depender de la temperatura ambiente; en esto se basó justamente la experiencia hibernante de Laborit.

Los neurolépticos causan aumento neto y claro en la secreción de prolactina antagonizando células anterohipofisarias; se da una correlación en cuanto a potencial para incrementar niveles plasmáticos de prolactina y actividad antisicótica. Pueden por esta razón los antisicóticos producir galactorrea y se tendrá precaución en enfermos con carcinoma mamario. La cloropromazina disminuye la secreción de gonadotrofinas, estrógenos y progestágenos causando amenorrea y aún puede bloquear la ovulación. Además, las drogas antisicóticas disminuyen la secreción de corticotrofina, somatotrofina, hormonas neurohipofisarias e insulina, incrementan el apetito y aumentan el peso

c) **Acción antiemética:** El vómito tiene una doble regulación en el sistema nervioso central: un centro en la profundidad del bulbo raquídeo que se llama **efector** puesto que él da la orden para que se produzca el síntoma y, un área bilateral sobre el piso del cuarto ventrículo susceptible al estímulo de agentes químicos como la apomorfina; se llama centro de **disparo** quimiorreceptor. Las fenotiazinas actúan deprimiendo la zona quimioreceptora. (tabla 68.III)

d) **Actividad motora y músculo esquelético:** Los antisicóticos producen rigidez, bradicinesia y disminución de la actividad motora, en los animales inducen inmovilidad cataléptica, disminuyen el umbral convulsivo y pueden producir convulsiones, especialmente en pacientes con antecedentes convulsivos. La producción de trastornos extrapiramidales, se analiza más adelante.

Mecanismo de acción

Usando tomografías por emisión de positrones se ha observado que los neurolépticos bloquean tanto receptores dopaminérgicos post como presinápticos y varios otros receptores de manoaminas; sin embargo, el bloqueo de los receptores D_2 es fundamental para

TABLA 68-II

AFINIDAD POR RECEPTORES Y EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTISICÓTICAS

SUSTANCIA	AFINIDAD POR RECEPTORES						EFECTOS INDESEABLES			
	D_1	D_2	$5HT_2$	α	musc	H_1	EEX	Sedac	Hipot	↑prolac
TÍPICOS										
Cloropromazina	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	+++
Thhioridazina	+	++	++	+++	++	-	++	++	++	+++
Flufenazina	+	+++	+	++	-	++	+++	++	++	+++
Haloperidol	+	+++	+	++	-	-	+++	-	++	+++
Flupentixol	++	+++	+++	++	-	++	++	+	+	+++
Tiotixene	+	+++	+	++	+	+	++++	++	++	+++
II ATÍPICOS										
Clozapina	++	++	+++	++	++	++	-	++	+	-
Risperidona	-	++	+++	++	++	++	+	++	+	-
Quetiapina	-	+	+	+++	+	-	+	++	++	-
Ziprasidona	+	++	+++	++	-	+	+	++	++	-
Aripiprasol	+	+++	++	++	-	+	+	++	++	-
Paliperidona	-	+++	+++	+++	-	+	+	+++	+++	0-++

TABLA 68-III
Fenotiazinas usadas como antieméticas

NOMBRE GENERICO	DOSIS	
Cloropromazina (Torazina, Largactil)	25-100 mg c/8h	Supost. Or. e I.M.
Metopimazina (Vogalene)	10-20 mg c/8-12 h.	Oral e I.M.
Tietilperazina (Torecan)	10-30 mg c/día	Oral e I.M.
Proclorperazina (Compazina) (Stemetil)	10 mg c/6 horas	Oral e I.M.
Perfenazina (Trilafón)	20 mg c/8 horas	Oral e I.M.
Triflupromazina (Vesprin)	10 mg c/6 horas	Oral e I.M.

el efecto antisicótico (tabla 68.II). Pero en clínica terapéutica se aprecia que los síntomas de la esquizofrenia empiezan a ceder 2 o 3 semanas luego de iniciado el tratamiento, en tanto el bloqueo de receptores solo requiere pocas horas. Se piensa que al bloquearse los autorreceptores se suprime la acción autoinhibidora de dopamina, ello despierta hiperactividad de la neurona y liberación del neurotransmisor hasta ocasionar despolarización mantenida del sector presináptico. Este aparente **silencio dopaminérgico** coincide con el efecto clínico. La reconceptualización de la hipótesis de hiperactividad dopaminérgica obligó la búsqueda de sustancias que como **estefolidina** tienen efecto dual: agonismo en receptor D_1 y antagonismo en receptor D_2, para intensificar el efecto y mermar las reacciones extrapiramidales.

Se sabe que el efecto antisicótico ocurre cuando el 80% de receptores D2 se han bloqueado especialmente en los sectores mesolímbico y mesocortical, sectores histológicos relacionados con el efecto antisicótico; en cambio, este bloqueo en las vías nigroestriadas causan los efectos extrapiramidales.

Pero los fármacos antisicóticos interfieren con otros receptores, de modo que la acción en la esquizofrenia es más compleja de lo expuesto en líneas anteriores; esas interrelaciones se analizan más adelante.

2. Acciones sobre el sistema nervioso autónomo:

a) **Bloqueo colinérgico:** Sobre todo a dosis altas afectan tanto los receptores muscarínicos como nicotínicos, a tal punto que grandes dosis producen paro cardíaco y disminución apreciable de la secreción gástrica, disminución de sudación, sequedad de mucosas y retención urinaria. La tioridazina produce midriasis, la cloropromazina, visión borrosa y miosis.

c) **Bloqueo adrenérgico alfa:** Observable por la disminución o inversión del efecto presor que tiene la adrenalina; a nivel de las sinapsis este bloqueo ocurre en los receptores alfa-1 (Ver tabla 68-II), por ello también la cloropromazina produce miosis y periféricamente hipotensión postural.

c) **Estimulación adrenérgica beta:** Los vasos sanguíneos con respuesta beta adrenérgica son dilatados por la cloropromazina, por esta razón se explica la hipotensión y el efecto fibrilador que producen dosis tóxicas de estas drogas.

d) Tienen acción **antihistamínica** desta cando en el grupo la prometazina, espe cíficamente bloquean receptores H_1.

TABLA 68-IV
Estudio comparativo de los efectos producidos por las fenotiazinas sustituidas

NOMBRE	EFECTO				
	Tranquilizante	Antiemético	Antihistamínico	Hipotensión	Efectos Extrapiramidales
Acetofenazina	M	A	N	B	M
Cloropromazina	A	M	N	M	M
Trifluprornazina	A	A	N	B	A
Flufenazina	M	A	N	B	A
Prometazina	B	B	A	B	B
Perfenazina	B	A	B	B	A
Proclorperazina	M	B	N	B	A
Trifluperazina	M	A	N	M	A
Tioridazina	M	A	N	M	B

A= alto; B= bajo; M=moderado; N=ninguno

3. Acciones cardiovasculares:

El efecto predominante es la hipotensión marcada por la acción vasodilatadora que produce la cloroproma-zina, tanto por estimulación beta, como por acción central y por acción directa sobre los vasos, independientemente de la inervación que reciben. Como tienen acción anestésica local pueden disminuir a dosis terapéuticas la frecuencia cardíaca con alargamiento del espacio QT e inversión de T que suelen ceder a la administración de potasio, aunque lo usual es observar taquicardia secundaria a la caída de presión y β-estimulación.

4. Otras acciones:

La cloropromazina tiene acción diurética, tanto porque disminuye la secreción de hormona antidiurética, cuanto porque inhibe la resorción tubular de agua y electrolitos. En el hígado produce obstrucción biliar pero no afecta las pruebas funcionales; tiene potente acción como anestésico local aunque no se la ha utilizado en esta forma. (Para estudio comparativo entre las distintas fenotiazinas ver tabla 68-IV).

TABLA 68-V
Antisicóticos de larga duración

DROGA	VIA DE ADMINISTRACION	DURACION EFECTO
Clopentixol decanoato	I.M. 200 mg.	2 semanas
Flufenazina decanoato	I.M. 12.5-100 mg.	2 semanas
Flufenazina enantato	I.M. 12.5-100 mg.	2 semanas
Haloperidol decanoato	I.M. 100 mg.	4 semanas
Penfluridol	Oral: 10-40 mg.	1 semana
Pipotiazina palmitato	I.M.-100 mg.	4 semanas

Absorción, metabolismo y excreción.

Las fenotiazinas sustituidas se absorben fácilmente por el tubo digestivo y por las vías parenterales, casi no se justifica su administración parenteral sino en casos muy seleccionados; a pesar que cloropromazina se metaboliza parcialmente en intestino e hígado, se distribuyen en todos los tejidos pero no se observa concentración selectiva en el sistema nervioso; en el hígado se metabolizan por hidroxilación y glucuronoconjugación, principalmente, aunque hay otras vías metabólicas, a tal extremo que se han reconocido cerca de 100 metabolitos de la cloropromazina. Los metabolitos se eliminan por las heces y por la orina. La que sale por la bilis se somete a circulación enterohepática, la permanencia de algunos derivados en el organismo es larga, en algunos pacientes siquiátricos hospitalizados se han detectado metabolitos y aun trazas de cloropromazina hasta 18 meses más tarde de la última dosis. La unión a las proteínas del plasma bordea el 85%.

De todos modos, las concentraciones plasmáticas útiles terapéuticamente no logran mantenerse más allá de 12 horas, ello impone la necesidad de una o más administraciones en el día y en tratándose de formas crónicas de tratamiento, la adherencia del paciente al fármaco se ve afectada. Este hecho ha creado la necesidad de buscar preparaciones farmacéuticas con efecto prolongado, así surgen los denominados **Neurolépticos de acción prolongada (NAP)** o preparaciones depot de absorción lenta y semivida larga, cuyo efecto perdura entre 1 a 4 semanas y generalmente se trata de esteres de los neurolépticos clásicos que son afectados por esterasas orgánicas dejando en libertad la sustancia activa, por ello que a estas sales se las considera como prodrogas. Actualmente se usan varias formas: flufenazina enantato, flufenazina decanoato, perfenazina enantato, pipotiazina undecilenato, pipotiazina palmitato, fiupentixol decanoato, clopentixol decanoato. (Tabla 68.V).

Los NAP tienen algunas ventajas en relación a las formas clásicas de neurolépticos: acortan el período de hospitalización y disminuyen la frecuencia de recaídas, mejoran la adherencia de los pacientes al fármaco; sin embargo, debe tenerse presente que no modifican el curso ni incidencia de las reacciones indeseables, es más, cuando esas reacciones asoman con carácter dramático, no se pueden suspender bruscamente los neurolépticos como aconseja la sana lógica; por ello y porque no es posible individualizar las dosis, los NAP se aconsejan sólo cuando el paciente no puede ingerir regularmente los preparados simples.

Farmacopatología

Muchas son las reacciones adversas que producen estas substancias a pesar de que presentan un índice terapéutico bastante amplio. Las reacciones que se presentan con mayor frecuencia son las de tipo extrapiramidal que comprenden 4 grupos:

- **Parkinsonismo fenotiazínico,** en ocasiones muy similar al mal idiopático, ocurre en el 20% de pacientes usualmente dentro de las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento; las fenotiazinas fluoradas dan mayor incidencia y la tioridazina es menos peligrosa. No revierte a la administración de l-dopa ya que los receptores D_1 de la vía nigroestriada están bloqueados, entonces se vuelven útiles los antagonistas muscarínicos.

- **Acatisia,** esto es, la necesidad imperiosa de estar en movimiento, pero sin ningún esquema ni coordinación, el mecanismo de producción no se conoce pero cede al propranolol o diazepam.

- **Discinesia tardía,** aparece luego de meses o años, consiste en movimientos estereotipados y protrusión de la lengua, labios, párpados o mandíbulas, tronco y extremidades que pueden simular trastornos coreoatetósicos. Una variedad de discinesia que asoma tardíamente es el temblor perioral llamado "síndrome del conejo". Este trastorno es grave ya que en buen número de casos es irreversible, asoma incluso luego de varios meses de suspendido el tratamiento; son factores de riesgo: vejez, sexo femenino, dosis altas y tratamientos prolongados. Puede ocurrir por hipersensibilidad dopaminérgica en el eje nigroestriado o bien por reducción de la actividad gaba.

- **Distonías agudas** como muecas, crisis oculogíricas, tortícolis, espasmo de lengua y músculos de la cara. No se conoce el mecanismo de producción, ceden a la administración de anticolinérgicos y diazepam.

Sólo en raras ocasiones, salvo que se trate de pacientes epilépticos se presentan convulsiones. Un efecto molesto es la hipotensión ortostática que en casos severos producen síncope, pero suele ocurrir tolerancia y en pocos días desaparece.

TABLA 68-VI
Fenotiazinas antisicóticas

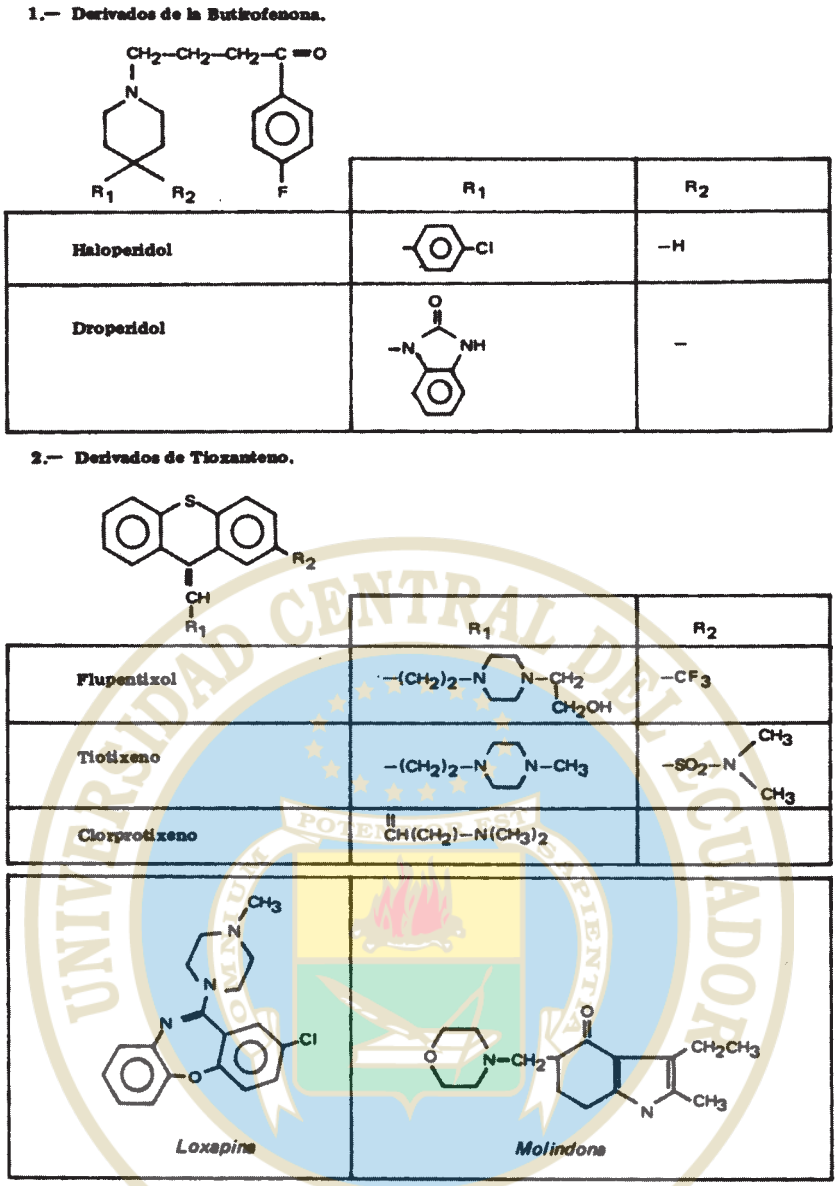
NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Acetofenazina (Tindal)	Or. 40 - 120 mg c/8 h.	Tab. 20 mg
Cloropromazina* (Torazine, Largactil)*	Or. 30 mg -1g I.M. 50 - 100 mg c/d. Rectal 100 mg c/8 h.	Cáp. 75-150-300 mg Sup. 25-100 mg Amp. 25 mg/ml. en 1-2-10 ml Jbe. 10 mg/ml
Flufenazina* (Anatensol, Permitil)	Or. 5 - 50 mg c/2-4 s. I.M. 2-10 mg c/2-4 s.	Tab. 2.5-5-10 mg Jbe. 2.5 mg/5 ml Amp. 2.5 mg
Levomepromazina (Sinogan)	Or. 25-100 mg 3 v/d. I.M. 50-100 mg c/24 h.	Comp. 25 mg Gotas Amp. 25 mg/ml
Mesoridazina (Serentil)	Or. 100-400 mg c/8h. I.M. 50-200 mg c/12 h.	Tab. 25-50-100 mg Amp. 25 mg
Perfenazina* (Trilafon)	Or. 16 - 64 mg I.M. 5-15 mg/d.	Tab. 4-8-16 mg Jab. 2 mg/5ml Amp. 5 mg
Pipotiazina (Piportil)	Or. 10-20 mg/d.	Tab. 10 y 20 mg
Piperacetazina (Quide)	Or. 20 - 70 mg en dosis divididas	Tab. 10-25 mg
Trifluperazina (Stelazina)	Or. 2-40 mg diariamente I.M. 1-2 mg c/6 h.	Tab. 1, 2, 5, 10 mg Jbe. 10 mg/ml Amp. 2 mg/ml
Triflupromazina (Vesprin) (Psyqui)	Or. 20-150 mg I.M. en 3 d.	Tab. 10-25-50 mg Jbe. 50 mg/5 ml Amp. 20 mg/1 ml
Thioridazina (Melleril)*	Or. 75-500 mg en 3 dosis.	Tab. 25, 50, 100, 200 mg Susp. 30 mg/ml

* De venta en el Ecuador.

La ictericia obstructiva ocurre por inflamación y edema alérgico de los canalículos biliares intrahepáticos, desaparece al suspender el medicamento.

Por hipersensibilización ocurren también discracias sanguíneas, sobre todo leucopenia, a veces dermatitis, urticaria y una reacción especial por fotosensibilización que semeja el eritema solar intenso en unos casos y otros pigmentación gris azulada en las zonas expuestas a la luz. El depósito de estos pigmentos puede ocurrir en el ojo y determinar retinopatía pigmentaria. Acusada de este trastorno ha sido la tioridazina que además produce disfunción sexual, con pérdida de la libido y fracaso en el orgasmo de la mujer, en el varón pérdida de la eyaculación y disfunción eréctil.

Por sus acciones anticolinérgicas producen: sequedad de la boca, obstrucción nasal, constipación e íleo paralítico, visión borrosa, retención urinaria.



68.3 Estructura química de sustancias antisicóticas de diversas familias

La cloropromazina aumenta el colesterol plasmático y disminuye la temperatura; produce galactorrea, amenorrea y ocasionalmente anovulación.

Debe destacarse que ninguna de las sustancias neurolépticas da fenómenos de adicción aunque los pacientes presentan cierto grado de dependencia física, tolerancia al efecto sedante, anticolinérgico y antagonista alfa luego de varias semanas o meses de tratamiento; se produce cierta adaptación sicológica de los enfermos en forma que el retiro brusco puede ocasionar síntomas como: vómito, diaforesis, cefalea, insomnio que generalmente aparece luego de 2-3 días del retiro y puede durar hasta por dos semanas.

Finalmente, debe advertirse que si bien en forma esporádica puede presentarse el **síndrome maligno de los neurolépticos** (aparece en el 0.2% de pacientes varones) caracterizado por hipertermia persistente, rigidez muscular, disartria, cambios en la frecuencia cardíaca, hipotensión severa, akinesia y fluctuaciones del estado de conciencia con estupor y mutismo; la obnubilación evoluciona hasta producir confusión mental, se acompaña de incremento de creatinfosfoquinasa que con frecuencia es fatal El tratamiento es meramente sintomático, incluye diazepam, bromocriptina, dantroleno y electroconvulsión.

Usos clínicos

1. Trastornos **sicóticos:** la esquizofrenia es la enfermedad mayormente favorecida por el uso de estas sustancias que sobre todo contro lan las manifestaciones “positivas”:, pero re

TABLA 68 - VII
Antisicóticos típicos no fenotiazínicos

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Clorprotixene (Taractan)	Or. 50 mg c/6 h. I.M. 25 mg c/8 h.	Tab. 25-50-100 mg. Amp. 25 mg.
Clopentixol o Zuclopentixol (Clopixol)	Or. 25-50 mg TID I.M. 200 mg/semana	Tab. 25 y 50 mg. Amp. 200 mg/1 ml.
Flupentixol (Depixol) (Fluanxol)	Or. 3-9 mg. c/ 12 h. I.M. 20 mg c/2 semanas	Tab. 3 mg. Amp. 20 mg/ml.
Haloperidol* (Haldol)	Or. 5 mg c/12 h. I.M. 5 mg c/24 h.	Tab. 1-2-5 mg. Amp. 5 mg. Gotas 2 mg/ml.
Molindona (Moban)	Or. 20-50 mg. 3 v/d.	Tab. 5-10-25-50 mg.
Trifluperidol (Triperidol)	Or. 0.5-6 mg/día	Tab. 0.5-2 mg.
Tiotixeno (Navane)	Or. 20-60 mg diarios	Tab. 2-10 mg.

* De venta en Ecuador

sultan ineficaces para controlar los llamados síntomas "negativos",

De otro lado, las fenotiazinas y los neurolépticos en general, someten rápidamente los síntomas de la fase aguda, pero es controversial su utilización en la "prevención de las recaídas".
Estas sustancias son útiles durante la fase maníaca del trastorno afectivo bipolar, se han usado en el síndrome de Tourette, sicosis y delirio tóxico causado por drogas, paranoia, corea de Huntington, balismo, disturbios conductuales asociados a retardo mental, disturbios sicoafectivos; aunque en estos últimos trastornos son menos efectivas. (Tabla 68-VI). Sulpirida tiene acción antidepresiva.

2. Trastornos **no sicóticos:** varios compuestos son útiles en el control sintomático de la náu sea y el vómito, proclorperazina, perfenazina, tietilperazina y metopimazina se usan casi ex clusivamente con este propósito. Tiene espe cial interés el alivio que producen sobre el hi po y corrigen el hipo incoersible. Varios deri vados fenotiazínicos tienen actividad antihistamínica, uno de ellos la prometazina tiene varias décadas de aplicación como tal.

Precauciones

No es adecuado el uso de fenotiazinas como sedantes en el tratamiento de pacientes no sicóticos, las benzodiazepinas, de menor riesgo y más fácil manejo deben reemplazarlas.

O se administran con mucha precaución o se dejará de hacerlo en el embarazo, retinopatía, síndromes extrapiramidales, hepatopatías, epilépticos, parkinsonianos.

BUTIROFENONAS

- Bromperidol
- Droperidol
- Haloperidol
- Properidol
- Trifluperidol

Tienen los mismos efectos, mecanismo de acción y reacciones adversas que las fenotiazinas.

El representante más importante del grupo es haloperidol que tiene gran potencia antisicótica, escaso efecto sedante y reducidas reacciones autonómicas.

TABLA 68 - VIII

ANTISICÓTICOS ATÍPICOS

NOMBRES GENERICO Y COMERCIAL	DOSIS	PRESENTACIÓN
Aripiprasol (Abilify) (Ilimit)* Asenapina (Saphris)	Or. 10-15 mg / día IM. 10 mg Q.D. Sublg 5-10 mg 2v/d	Tab. 5,10,15,30 mg Amp. 0.75 mg / 1.3 ml Tab sublg 5 y 10 mg
Clozapina (Clozaril,Leponex) Iloperidona (Fanapt)	Or, IM: 50-200 mg/ml Or. 1-6 mg 2 v/d	Tab. 25,50,100 mg Amp. 50 mg / ml Tab 1,2,4,8 mg
Lurasidona (Latuda) Olanzapina (Zyprexa)	Or. 40-80 mg 1v / d Or. 10-20 mg / día	Tab. 40 y 80 mg Tab 10 y 20 mg
Paliperidona (Invega) Quetiapina (Seroquel)	Or 6 mg a.m /d. Or 50-100 mg c/12 h	Tab. 3-6-9 mg Tab 25,100 y 200 mg
Risperidona (Risperdal) Ziprasidona (Geodon)	Or 2-8 mg/d Or IM: 20-80 mg c/12h	Tab 1,2,3 y 4 mg Cáp 20-60-60 mg Amp 20 mg/1ml

Se absorben por todas las vías, permanecen en el plasma con niveles adecuados hasta por 72 horas, se metabolizan en el hígado y sufren efecto de primer paso así como circulación enterohepática y se excretan, tanto por la bilis (15%) como por el riñon, aunque esta vía es bastante lenta, también se excreta por la leche materna. La vida media plasmática llega a 25 horas y el porcentaje de ligadura plasmática para haloperidol es de 92%.

El uso principal está en el tratamiento de la esquizofrenia. El haloperidol es la droga de elección para el síndrome de Tourette, un desorden raro caracterizado por tics motores, gritos, alaridos y erupciones explosivas de lenguaje obsceno. Es la mejor alternativa en el hipo intratable, también es útil como antiemético. Desde hace algunos años se viene utilizando droperidol en asociación con el hipnoanalgésico fentanilo en la proporción de 50 a 1 para administrar anestesia quirúrgica que ha recibido el nombre de **neuroleptoanalgesia.** Cuando se trata de intervenciones en las que se requiera relajación muscular, siempre será necesario utilizar relajantes curariformes. (Capítulo 72). (Tabla 68-VII).

DERIVADOS DEL TIOXANTENO

- Cloroprotixeno
- Flupentixol
- Tiotixeno
- Zuclopentixol o clopentixol

Sus propiedades farmacológicas son bastante parecidas a las fenotiazinas sustituidas, pero son menos potentes que ellas, y no se usan en pacientes maníacos, pero son útiles en la depresión endógena. Generalmente son de fácil absorción gastrointestinal y tienen efecto de primer paso en la pared intestinal; son metabolizados ampliamente en el hígado y sus numerosos metabolitos se excretan por orina y heces. Algunos como el flupentixol tienen recirculación enterohepática. Cruzan la placenta y se eliminan por la leche materna.

Entre los efectos colaterales que producen se encuentran: insomnio, a veces reacciones depresivas, priapismo, hepatotoxicidad, extrapiramidalismo, hiponatremia. El decanoato de flupentixol, se absorbe lentamente durando su efecto hasta un mes; se administra por vía intramuscular profunda y evita el reciclaje enterohepático que tienen las formas orales.

DIFENILBUTILPIPERIDINAS

- Fluspirileno
- Pimozida
- Penfluridol

Tienen propiedades similares a sus congéneres antisicóticos, pero el uso clínico es escaso, salvo la pimozida de elección en el tratamiento del Síndrome de Tourette, la anorexia nerviosa y la neuralgia del trigémino rebelde a otros tratamientos.

TABLA 68 - IX

CARACTERES CINÉTICOS DE ANTISICÓTICOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN

GENÉRICO	T ½ (h)	BIODISPONIBILIDAD %	UNIÓN PROTEIN %	VOL DISTRIB L / Kg	ESTADO ESTABLE (días)
Aripiprasol	75	87	99	4.9	14
Asenapina	24	35	95	25	3
Clozapina	8	90	97	-	2.5
Iloperidona	30	96	90	22	4
Lurasidona	18	60	99	0.8	7
Paliperidona	23	28	60	8	5
Quetiapina	-	100	83	10	2
Risperidona	14	94	90	2	5
Zisapridona	7	60	99	15	3

DIBENZOXAZEPINAS

- Loxapina
- Zotepina

De este grupo de antisicóticos la que tiene mayor experiencia clínica es la loxapina, un derivado tricíclico químicamente diferente de fe-notiazinas y butirofenonas, pero del mismo modo que ellas, además de la actividad antisicótica tiene propiedades antieméticas, anticolinérgicas y bloqueadoras alfa adrenérgicas; además ejerce actividad antidepresora ya que se metaboliza en el organismo a hidroxiamoxapina, metabolito que ejerce la actividad antidepresora. A más de los efectos colaterales propios de estos fármacos neurolépticos, las de este grupo producen: seborrea, disnea, ptosis palpebral, polidípsea, parestesias. Se administran por vía oral y las dosis se revisan en la tabla 68-VIII.

2. ANTISICÓTICOS ATÍPICOS

El mecanismo de acción de todas estas sustancias es desconocido; sin embargo, estudios de afinidad y ligadura molecular afianzan el criterio de agonismo parcial en receptores D_2, antagonismo en receptores serotonérgicos $5HT_{1A}$ y $5HT_{2A}$.

DIBENZODIAZEPINAS

- Clozapina
- Olanzapina
- Quetiapina

El perfil farmoclínico de estas sustancias y en particular de la clozapina, la más importante del grupo es interesante; en efecto, presentan débil acción antagonista de los receptores dopaminérgicos siendo pronunciada en las áreas límbicas más que en las estriatales, quizá por ello, los efectos extrapiramidales son mínimos en comparación con los antisicóticos típicos y además, el incremento de prolactina no se produce o es mínimo. Estas drogas en cambio, tienen fuerte acción antagonista sobre receptores $5HT_{2A}$, receptores que modulan la función de dopamina mesolímbica y de glutamato cortical; acción agonista sobre receptores $5HT_{1A}$ presináptico con lo cual se inhibe la liberación de dopamina especialmente en estriado y sistema límbico, asiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, notable afinidad por los D_4, alfa 1 y 2 que ocasionan la hipotensión postural y H_1 responsable de la somnolencia, asi como buena acción antimuscarínica, relaciones moleculares que quizá son responsables del perfil especial de estas drogas.

No inducen catalepsia ni bloquean la estereotipia producida en animales por la apomorfina, clínicamente corrigen tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, siendo, en el último caso, más potentes que el haloperidol.

El problema mayor que presenta clozapina es la producción de neutropenia reversible pero que en algunos casos puede progresar a agranulocitosis fatal, accidente que suele ocurrir en las primeras 18 semanas de tratamiento, se la conoce también con propiedades epileptogénicas. Por lo dicho, a pesar de su interesante perfil, sólo se la recomienda para

TABLA 68 - X

Diferencias entre neurolépticos de diferentes familias

DROGA	POTENCIA RELAT. (mg)	EFECTOS EXTRAPIRAM.	SEDACIÓN	HIPOTENSION
Cloropromazina	100	++	+++	+++
Tioridazina	100	+	+++	+++
Flufenazina	2	+++	+	+
Perfenazina	10	+++	+	+
Haloperidol	2	+++	+	+
Levomepromazina	60	++	+++	++
Clozapina	100	0	+++	+++
Pimozida	6	++	+	+
Tiotixeno	4	+++	+	+
Clorprotixeno	100	++	+++	+++
Olanzapina	100	+	+	+
Risperidona	2	++	+	+

0 = sin efecto o mínimo
+ = efecto bajo
++ = moderado
+++ = intenso

tratar las esquizofrenias rebeldes y que no han cedido a los tratamientos corrientes. La olanzapina produce somnolencia y aumento de peso y clozapina puede dar hipersalivación, miocarditis, priapismo, las dos conducen a hipotensión ortostática, taquicardia, síndrome gripal, hiperprolactinemia y priapismo, este último inducido especialmente por quetiapina.

Estas sustancias se absorben bien por vía oral, pero tienen efecto de primer paso por lo que apenas el 50% de clozapina llega al plasma alcanzando el pico de concentración en un par de horas, para olanzapina este tiempo es de 8 horas. Quetiapina no tiene efecto presistémico de degradación por lo que su biodisponibilidad oral es de 100% Se unen a proteínas plasmáticas en 90%), la vida media de eliminación es de 12 horas, en el hígado se metabolizan casi completamente eliminándose tanto por vía renal como por heces. (Tabla 68-IX)

Se contraindican las dibenzodiazepinas en mielopatías proliferativas, epilepsia, embarazo y lactancia.

BENSIZOXAZOLICOS

Lurasidona Iloperidona

Risperidona Paliperidona

Ziprasidona

Como todos los antisicóticos, su mecanismo de acción no se conoce, risperidona muestra afinidad por los receptores de las neuromonoaminas parecida a la clozapina pero se parece más al haloperidol y no está exenta de incremento de prolactina, temblores, somnolencia, disquinesia tardía, disfagiaa, hiperglicemia, sindrome maligno de los neurolépticos, hipotensión ortostática; sin embargo, bloquea los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y produce menos parkinsonismo que las fenotiazinas.

Tiene una buena absorción oral dando una biodisponibilidad de 95%, se une a las proteínas del plasma en 94%, el pico de concentración plasmática se alcanza en 1 hora, en el hígado es atacada por el sistema citocromo P450D6 o debrisoquina hidroxilasa que está sujeta a polimorfismo genético, por ello existen en la población dos tipos de metabolizadores: rápidos en los que risperidona tiene una vida media de 3 horas y lentos con 20 horas; uno de los metabolitos es hidroxilado y resulta equiefectivo con la droga. Para dosis ver tabla 68-VIII. (Estructura en Figura 68.4)

BENZAMIDAS SUSTITUIDAS

- Sulpirida
- Sultoprida

Estas sustancias no han constituido una real alternativa para los antisicóticos clásicos y su aplicación va desapareciendo.

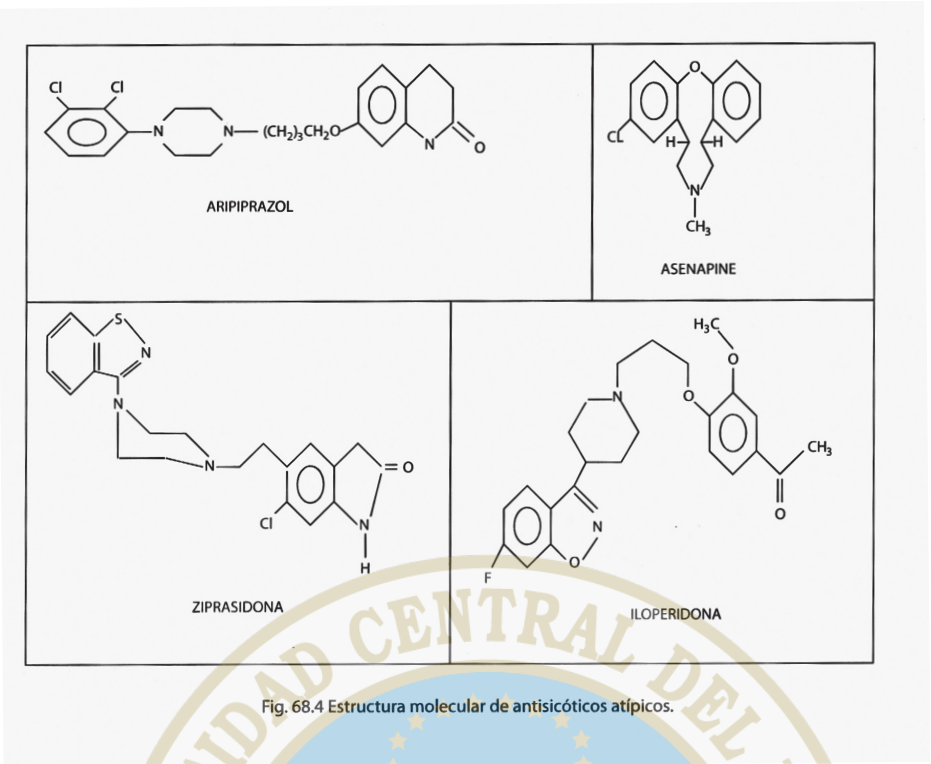


Fig. 68.4 Estructura molecular de antisicóticos atípicos.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ABI-DARGHAM A, LAURELLE M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizofrenia: insights from brain imaging studies. Eur Psychiatry 20:115, 2005.

APPLETON, W.S.: Principales of prescribing antipsycotics. Pract. Clin. Psychopharmacol, 25-80, 1988.

BALDESSARINI, RJ.: Chemotherapy in Psychiatry: Principies and Practice, 2nd. ed. Harvard University Press. Cambridge, 1996.

DAVIS, J.M. et. al. Depot antipsychotic drugs, place in therapy. Drugs, 47: 741, 1994.

GIMÉNEZ C, y ZAFRA F. Hipótesis glutaminérgica de la esquizofrenia. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXV, P. 287, Madrid 2009.

HIETALA, J., et. al.: Dopamine D_1 receptors an tagonism in schizophrenia: Is there reduced risk of extrapiramidal side-effects? Trends Pharmacol Sci. 11: 406, 1990.

JANICAK, P.G. et. al. Principies and Practice of Psychopharmacotherapy. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1993.

JING, GZ., et al.: The new conception of antipsychotics. In: Progress in Pharmacology (Wang, YM. And Su, DF., eds). Academic Press, 2001.

KONRADI, C, HECKERS, S.; Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for eschizophrenia and its treatment. Pharmacol Ther. 97: 153 2003.

MARKOWITZ, JS., BROWNGS., MOOREJR.: Atypical antispycotics. I. Pharmacology, Pharmacokinetics and efficacy. Ann Pharmacother. 33:73, 1999.

MORTIMER AM. Novel antipsychotics in schizophrenia. Expert Opin Investig Drug 13:315, 2004.

NEUMEYER, JL.: Neuroleptics and ansiolytic agents. In.: Principies of Medical Chemestry, 3rd ed. Lea and Febiger, pp 189-221, Philadelphia, 1989.

PICKAR, D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. Lancet, 345: 557, 1995.

POLDINGER, W.: Compendio de Sicofarmacología, Tercera edición en español. Editions Roche, Basilea-Suiza, 1984.

POPPER, C. (ed): Phsychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents. American Phsychiatric Press, Washington DC, 1987.

TARSY, D., and BALDESSARINI, RJ.: Clinical and Patophisyologic features of movement disorders induced by psychoterapeutic agents. In: Movement Disorders, Sha, N and Donald, A. eds. Plenum Press, New York, pp 365-389, 1986.

TRIECKLEBAND, MD.: Interactions Between Dopamine and 5HT3 receptors suggest new treatment for psychosis and drug addiction. Trends Pharmacol. Sci. 10:127, 1989.

VALICENTI - MCDERMOTT MR, DEMB H. Clinical effects and adverse reactions to off-label use of aripoprazole in children and adolescents with develomental disabilities. J. Child Adolesc Psychopharmacol 16:549, 2006.

WATCHTEL, H., and TURSKI, L.: Glutamate a new target in schizophrenia. Trends Pharmacol. Sci. 11:219, 1991.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 69

FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La "melancolía", término acuñado por Hipócrates (bilis negra) es tan antigua como el hombre mismo. Ya hace 3.000 años la describieron los antiguos egipcios y el rey Saúl de Israel, 700 años después de Cristo, se suicidó porque un espíritu "maligno" le condenó a la incapacidad, soledad y desesperanza. Suele presentarse con mayor frecuencia al rededor de los 20 años, afecta al 10% de la población adulta y varios personajes famosos la conocieron: Beethoven, Lincoln, Clurchill, Hemingway, Marilyn Monroe.

Para el año 2020 la OMS predice que la depresión será la segunda causa de muerte prematura o discapacidad en todo el mundo con una relación de 3 a 1 a favor de las mujeres. De los pacientes con desórdenes de depresión o ansiedad el 60% no recibe medicación y de los que lo hacen, 30% recibe tratamiento adecuado. Buena parte de los pacientes con ansiedad reciben benzodiazepinas por largos períodos a pesar de que estas son efectivas cuando se usan por tiempos cortos, aumentando así el riesgo de dependencia.

Las últimas décadas marcan un vertiginoso ajetreo hacia el conocimiento molecular de los fenómenos mentales y estados afectivos antes enclaustrados en una cronología de temor y fanatismo. El pensamiento, la conducta y los estados de ánimo como cualquier otro acontecimiento biológico tienen su asidero en mecanismos enzimáticos que digieren y recuperan energía. Si el hombre llora o ríe, se irrita o especula, elabora ideas, hace poemas, queda el registro de un incesante trajín de sustancias neurotransmisoras, las cuales formalizan y documentan la base material del trabajo encefálico. Los trastornos de la afectividad y el pensamiento son en esencia cambios en la disciplina bioquímica del neuroproceso cerebral; el esfuerzo del farmacólogo se inserta en el reordenamiento de tal proceso.

De otro lado, la punzante presión que la sociedad ejercita sobre la conducta del hombre en nuestros días, ha elevado de modo exponencial la incidencia de los trastornos mentales en relación preferente hacia los cambios del humor.

Las alteraciones de la afectividad son fundamentalmente dos; manía y depresión conocidas en la lexicología moderna como: enfermedad bipolar y depresión mayor (unipolar), respectivamente. Están caracterizadas por cambios en el estado de ánimo como

manifestación clínica primaria; a su vez, tanto los desórdenes bipolares como unipolares pueden ser el sustrato inicial de un trastorno sicótico mayor, o presentarse como síntoma secundario de la sicosis; finalmente, uno y otro pueden alternarse constituyendo la entidad clásicamente definida como enfermedad maníaco-depresiva.

Depresión mayor es la más común de las enfermedades mentales mayores, al menos 10 veces más frecuente que la manía, está caracterizada por varios de los siguientes síntomas:

1. Pérdida de interés, alegría o placer en casi todas las actividades usuales del individuo, inclusive en las prácticas sexuales.
2. Sentimiento de intensa tristeza y desesperanza, debilidad, impotencia, autodepreciación.
3. Lentitud mental, pérdida de la concentración, dispersión y superficialidad de la atención.
4. Preocupación pesimista, juicios de inmenso valor sobre la muerte, intentos de suicidio y suicidio.
5. Agitación o retardo sicomotor.
6. Insomnio y disrupción de los ritmos circadianos hormonales, más raramente hipersomnia.
7. Anorexia y pérdida ponderal, disminución de energías y de la libido; ocasionalmente hiperfagia.

Se puede simplificar la sintomatología con dos palabras nemotécnicas.

a) ASES para los síntomas físicos:

- Apetito y/o peso reducidos o aumentados;
- Sicomotor: retardo o agitación;
- Energía, reducción, fatiga;
- Sueño: reducción o aumento.

b) SIMI para los síntomas sicológicos

- Suicidio o deseos de muerte;
- Interés por las distintas actividades, disminuido; sentimientos de inutilidad
- Mental, disminución de los procesos, dificultad para pensar, atender, decidir;
- Indignidad, sentimiento de culpa, vileza.

La mayoría de fármacos antidepresivos que se reseñan a continuación o bien, el electro shock usado en los casos muy severos, son útiles para revertir este trastorno.

Enfermedad bipolar.- Tanto la manía como su forma más leve, la hipomanía están caracterizadas por más de uno de los siguientes síntomas:

1. Labilidad emocional que circula entre la euforia a la frustración.
2. Falta de deseo para dormir.
3. Sopreproducción de ideas y deseo atropellado para expresarlas con el uso de palabras incomprensibles o neologismos extraños.
4. Excesiva sociabilidad, euforia por el trabajo, el sexo o la diversión.
5. Locuacidad, alteraciones del juicio, proyecciones de grandiosidad.
6. Ejecución de actividades de riesgo con disminución o pérdida de la autocrítica.

Este trastorno se controla con el carbonato de litio o las drogas antisicóticas revisadas en el capítulo anterior, pero pueden ser útiles carbamazepina y ácido valproico.

Etiología.- Múltiples evidencias establecen que los síntomas de la enfermedad están producidos por la disminución funcional de noreprinefrina (NA) y/o serótonina (5-HT) en los receptores postsinápticos cerebrales. Esta hipótesis fue sustentada independientemente por dos grupos: Resenblatt y col., en USA y Pare y Sandler en Inglaterra, pero principalmente Schildkraut y Davis la desarrollaron en forma completa, asumiendo la paternidad de la teoría desde 1965.

En efecto, Schildkraut admitió que el estado de ánimo guardaría relación con la cantidad de catecolaminas que el cerebro dispone en un momento determinado; nace así la teoría de la **patofisiología aminérgica** de la depresión, según la cual los trastornos de la afectividad se deberían a desórdenes en el metabolismo de las aminas a nivel del cerebro en forma que, los estados depresivos tendrían que ver con deficiencia de catecolaminas funcionantes en el cerebro y las manías con exceso. Unos años más tarde, en 1974 Prange lanzó su hipótesis sobre **"Deficiencia de serotonina permisiva",** esto es, la depresión se produce por disminución de la serotonina funcional; por fin, G. Heninger en 1987 ha hecho notar que en la etiología de la enfermedad tiene papel trascendente la disfunción de serotonina pero aún falta por establecer la

interacción con otros sistemas monoaminérgicos o no monoaminérgicos para desenvolver la complejidad del trastorno.

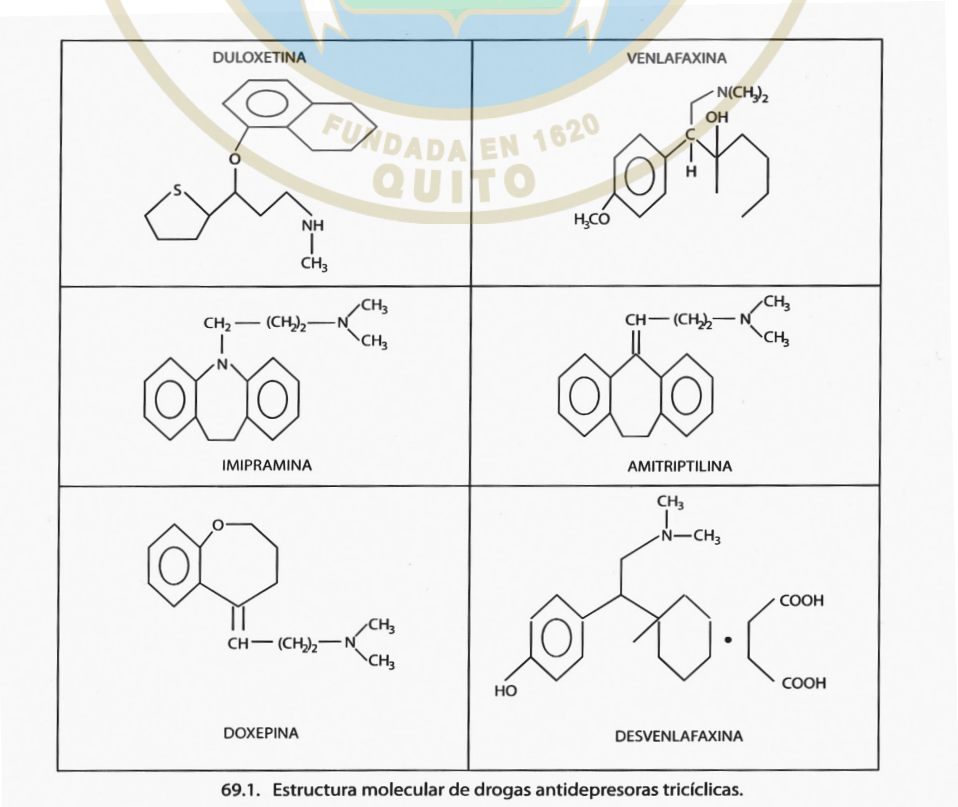
Varios hallazgos tanto experimentales como clínicos han ido confiriendo solidez a esta teoría; la administración aguda de reserpina produce síndrome depresivo en roedores, el mismo que se invierte administrando imipramina, sustancia que según se conoce bloquea la recaptación de catecolaminas; igual resultado se obtiene administrando alfametilparatirosina, sustancia que bloquea la síntesis de NA y produce depresión. Además, otro neurotransmisor; la dopamina no deja de inquietar en cuanto a su participación en los trastornos depresivos.

El ácido 5-hidroxindolacético (5HIIA) y el 3-metoxi, 4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG) metabolitos principales de serotonina y NA, respectivamente, no han mostrado evidencia de estar aumentados o disminuidos en enfermos deprimidos.

Por fin, en sujetos que se suicidaron a consecuencia de un síndrome depresivo, se encontró, al realizar la autopsia un menor contenido cerebral de $5H_1A$ con mayor densidad cortical de receptores α β y $5HT_2A$ Precisamente por lo expuesto, existe la tendencia a dividir a los pacientes deprimidos en dos subgrupos: unos con disfunción noradrenérgica y otros con disfunción serotonérgica. En los últimos años, es posible encontrar una disfunción de los dos sistemas puesto que a nivel de corteza, las fibras de uno y otro sistema neurotransmisor se encuentran interconectadas. En todo caso, los siguientes trastornos químico-moleculares comparecen para la depresión clínica.

- Baja disponibilidad de precursores: triptofano, tirosina.
- Disminución de la actividad enzimática: tiro-sin y triftofanohidroxilasa.
- Insuficiente almacenamiento granular presináptico.
- Déficit de liberación del neurotransmisor.
- Aceleración de la recaptación.
- Inducción de MAO presináptica.
- Disminución de la sensibilidad del receptor postsináptico.
- Aumento de la sensibilidad del receptor presináptico.

Una hipótesis revolucionaria ha surgido desde el 2004: la depresión está asociada a pérdida de neuronas en el hipocampo y corteza frontal y los diferentes fármacos andipresivos actuarán estimulando la formación de nuevas neuronas; conocimiento que hoy sacude el viejo dogma que la neurogénesis solo ocurre durante el desarrollo cerebral.



69.1. Estructura molecular de drogas antidepresoras tricíclicas.

CLASIFICACIÓN

1.- Inhibidores de la recaptación de monoaminas.

a. No selectivos (iniben recaptación de NA y serotonina)
   - Primera Generación: antidepresores tricíclicos.
   - Segunda Generación: venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina.
b. Selectivos recaptación serotonina SSRI: fluoxetina, fluvoxamina.
c. Selectivos recaptación de NA , SRNI: maprotilina, reboxetina, atomoxetina.

2, Inhibidores de la MAO. IMAO
   a. Reversibles: moclobemida, befloxatone, brofaromine.
   b. Irreversibles: fenelzina, tranilcipromina, iproniazida

3. Atípicos: mirtazapina, trazodona, bupropion.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

El nombre deriva de la estructura química formada por tres ciclos. Son los siguientes:

- Amitriptilina
- Amoxapina
- Clomipramina
- Desipramina
- Doxepina
- Imipramina
- Nortriptilina
- Protriptilina
- Trimipramina (Fig. 69.1).

Se incluyen mianserina y maprotilina que tienen estructura tetracíclica.

Efectos farmacológicos

Las acciones más importantes se desarrollan en el S.N.C., siendo casi inocuas en sujetos normales que no sea producir ligera euforia, pero en pacientes deprimidos elevan el estado de ánimo, mejoran el sueño y el apetito, dan sensación de bienestar por lo que han sido designados como **timoanalépticos.**

Conforme se van aumentando las dosis, el estado depresivo puede cambiar a sobre-estimulación maníaca con aparición de alucinaciones, más tarde temblores tipo Parkinson y convulsiones epileptiformes. El orden de potencia de estas sustancias corresponde a: imipramina, desipramina, amitriptilina, mianserina, nortriptilina; pero en todos los casos se requiere una latencia bioclínica de 2-3 semanas para que se hagan evidentes los efectos terapéuticos; ello hace contraste con el requerimiento de solo 4 días para que ocurra la liberación máxima de serotonina. Por lo que se expresa, no hay una explicación lógica a la iniciación lenta de los efectos centrales de los antidepresores tricíclicos, a pesar de que los efectos sedantes y ansiolíticos aparecen a los pocos días. (Ver más adelante).

Por su efecto sedante producen sueño, pero no ofrecen ventaja alguna sobre los hipnóticos convencionales, aumentan el sueño de etapa 4 y disminuyen el tiempo de sueño REM.

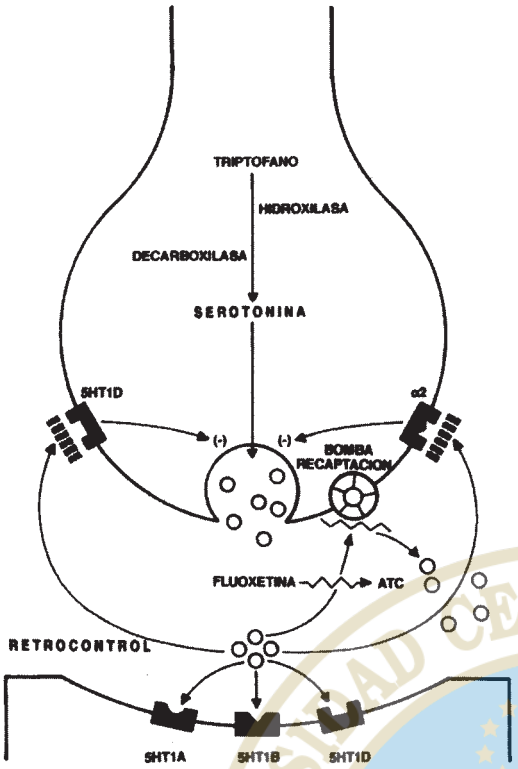
Estas sustancias tienen acciones bloqueadoras colinérgicas y algunos efectos de tipo atropínico como sequedad de la boca, visión borrosa o constipación, retención urinaria. Además refuerzan la acción presora de adrenalina y noradrenalina.

Las dosis terapéuticas pueden ocasionar hipotensión ortostática posiblemente por bloqueo alfa-1 y las dosis altas son cardiotóxicas, producen taquicardia y arritmias cardíacas, habiéndoselas acusado, especialmente a la imipramina, de originar infartos de miocardio y aun insuficiencia cardíaca congestiva.

Mecanismo de acción

Discutiremos en este capítulo los nuevos alcances sobre las bases biomoleculares del efecto antidepresor de todas las sustancias utilizadas con este propósito, habida cuenta que las diferencias entre ellas, parecen ser de filigrana; unas actúan más sobre serotonina, otras sobre noradrenalina, unas afectan más la recaptación, otras también inciden en la síntesis y recambio de monoaminas (turnover). Quizá por ello se den manifestaciones clínicas diferenciales, como el hecho de que las acciones sobre noradrenalina afectan más el componente sicomotor en tanto la serotonina controla las manifestaciones emocionales y conductuales.

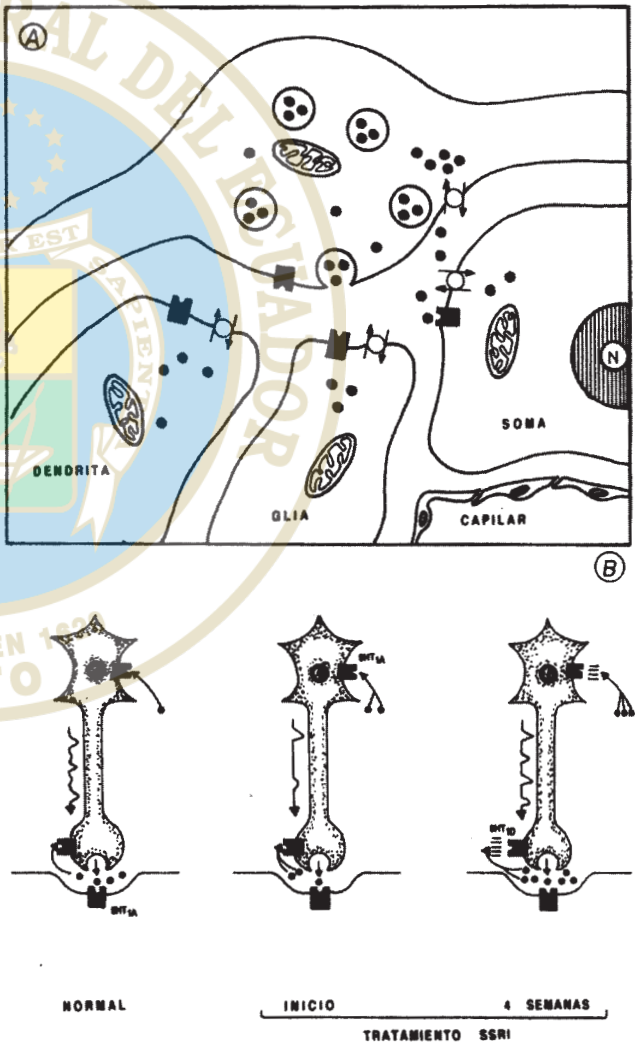
Parece ser que el éxito en el tratamiento antidepresivo consiste en disponer de una cantidad adecuada de serotonina funcional principalmente y, noradrenalina funcional accesoriamente, en sitios estratégicos del encéfalo: hipocampo, área límbica, corteza frontal. Casi todos los antidepresores hoy en uso alcanzan este objetivo en pocas horas; sin embargo, la mejoría clínica sólo se inicia entre 2-4 semanas. Esta incoherencia aparente podría explicarse por procesos



69.2 Modelo esquemático para explicar el mecanismo de acción de las drogas antidepresoras después de 4 semanas de tratamiento. ATC y fluoxetina bloquean la bomba presináptica de recaptación, aumentan la 5 HT en la sinapsis. Los autorreceptores $5HT_{1D}$ se han desensibilizado (III) no hay recontrol negativo y la descarga de neurotransmisor aumenta pero los receptores postsinápticos mantienen afinidad y actividad intrínseca normales

de adaptación funcional de los receptores. En efecto, los antidepresores tricíclicos, ATC, durante los dos primeros días de administración disminuyen la actividad serotoninérgica y noradrenérgica, por cuanto los autorreceptores presinápticos: $5HT_{1A}$ (soma celular), $5HT_{1B}$ (terminal axónico) o alfa-2 que reciben mayor estimulación por aumento de monoaminas no recaptadas, bloquean la liberación de serotonina y/o NA así como disminuyen la síntesis y recambio; sin embargo, después de varios días de tratamiento, **estos autorreceptores se desensibilizan,** dejan de ejercer el re-trocontrol negativo y se recupera la descarga presináptica de las neuroaminas aumentando su concentración funcional; es decir, se ha producido un proceso de adaptación funcional de los receptores que se complementa por el hecho de que los receptores postsinápticos $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$ y alfa-1 permanecen sensibles durante todo el tiempo de tratamiento con una discreta pérdida del tono beta-adrenérgico. Existen numerosas pruebas experimentales y clínicas que apuntan a ordenar nuestros conocimientos en el sentido expuesto, pero un ensayo convincente se tiene con la administración aguda de agonistas directos de los receptores $5HT_{1A}$ como es el caso de buspirona, actuando sobre los receptores somáticos que accionan el retrocontrol negativo, disminuyen la descarga de serotonina en las áreas terminales de proyección. La administración crónica de buspirona produce desensibilización del autorreceptor somático $5HT_{1A}$, no hay retrocontrol negativo y la descarga de serotonina aumenta.

En el caso de los IMAO, el proceso de adaptación tiene que ver con los receptores alfa-2 presinápticos tanto de las neuronas noradrenérgicas como del receptor presináptico presente en las neuronas serotonérgicas que ejercen retrocontrol negativo sobre la descarga de esta monoamina. (Ver Fig. 69.2 y 69.3).



69.3 En A disposición sináptica de las neuronas monoaminérgicas que intervienen en el control de la afectividad. En B control de la actividad sináptica bajo tratamiento de sustancias que bloquean la recaptación de serotonina. SSRI. ○transportador de aminas, ■, receptor, ⩘→serotonina.actividad neuronal soma-proyección. desensibilización.

Por fin, la posibilidad de desarrollar neurogénesis sería otro aporte de los fármacos antidepresivos y la razón para su larga latencia clínica.

Absorción y metabolismo

Los derivados tricíclicos se absorben fácilmente por el tubo digestivo y las vías parenterales, pero el efecto de primer paso es alto por lo que la biodisponi-bilidad oral es variable, circulan en el plasma unidos a las proteínas y solo una fracción pequeña está libre pero guarda equilibrio con la fracción unida a los receptores en el SNC, la vida media es de 24 h. para la amitriptilina hasta 80 para protriptilina. Se distribuyen por todos los tejidos de la economía, a nivel del hígado son desmetilados e hidroxilados por la debri-soquina hidroxilasa dando metabolitos activos (desipramina, nortriptilina) que más tarde se eliminan por la orina apenas 1% sin cambio, solo una pequeña fracción se elimina por las heces. El metabolismo es más acelerado en los niños y lento en los viejos mayores de 60 años, propiedad que debe tomarse en cuenta para ajustar las dosis. Igual que en otros casos el metabolismo de los ATC se encuentra genéticamente determinado, por eso se encuentran hidroxiladores de debrisoquina pobres o lentos, son homocigotes y representan el 6% de la población general, los otros son rápidos (Tabla 69-I).

Farmacopatología

Las reacciones más frecuentes están relacionadas con los efectos atropínicos: sequedad de la boca, constipación, visión borrosa, taquicardia, palpitaciones, retención urinaria; contrariamente a esto, a veces los pacientes presentan sudoración copiosa (tabla 69-II). Puede haber ictericia colestática, bloqueo auriculoventricular de primer grado, hipotensión ortostática, debilidad, fatiga y un temblor persistente a finas oscilaciones, que puede llegar a convulsiones tónico-clónicas, especialmente con nortriptrilina y a dosis altas. Los temblores ceden al propranolol. La administración no bien supervisada de antidepresivos tricíclicos o la automedicación puede producir episodios maníacos que obligarán a la suspensión inmediata del tratamiento. (Tabla 69-II)

Con menor frecuencia se presentan confusión, delirio, agranulocitosis, erupciones cutáneas, demora en el orgasmo e impotencia orgánica. Con amoxapina se ha descrito un síndrome de amenorrea galactorrea. Pueden dar dependencia física y el retiro repentino acompañarse de escalofríos, dolores musculares, gripe, trastornos del sueño, agitación y reacciones maníacas, por lo que es recomendable hacer un retiro progresivo de esta medicación.

TABLA 69 - I
Parámetros farmacocinéticos de importancia clínica

GRUPO	NOMBRE	BIOSDIP. %	UNION PROT. %	$t_{1/2}$ (h)	ESTADO ESTABLE
Tricíclico	Amitriptilina	43	95	24	1 sem.
	Clomipramina	40	98	21	5 días
	Imipramina	40	92	18	15 días
Tetracíclico	Mianserina	20	96	30	?
IMAO-A	Moclobemida	60	50	2	3 días.
SSRI	Fluvoxamina	-	90	15	10 días
	Fluoxetina	60	94	3 días	4 semanas
	Sertralina	75	98	26	1 semana
	Paroxetina	70	95	21	10 días
	Escitalopram	80	60	30	1 semana
Atípicos	Trazodona	80	93	6	4 días
SRI no Selectivos	Venlafaxina	65	90	5	3 días
	Duloxetina	80	90	12	3 días

TABLA 69-II
CARACTERES CLÍNICOS DE DROGAS ANTIDRESIVAS

FÁRMACOS	SEDACIÓN	AGITACIÓN INSOMNIO	EFECTOS ATROPÍNICOS	HIPOT. ORTOSTÁTICA	DISFUNCIÓN SEXUAL	AUMENTO PESO
ATC						
Amitriptilina	++++	+	++++	++++	++	+++
Doxepina	++++	+	++++	++++	++	++
Imipramina	+++	+	+++	++++	++	++
Nortriptilina	++	+	++	++	++	++
SSRI						
Ecitalopram	+	++	+	0	+++	+
Fluoxetina	+	++++	+	0	++++	+
Paroxetina	+++	++	++	0	++++	+++
Sertralina	+	+++	+	0	+++	+
SNRI						
Buproprion	0	+++	+	0	0	0
NO SELECTIVOS						
Duloxetina	++	++	+	0	++	0
Venlafaxina	++	++	+	0	+++	+
ATIPICOS						
Mirtazapina	++++	0	++	+	0	+++

La intoxicación aguda que suele ser de riesgo mortal es relativamente frecuente sea con el carácter de accidental o por el intento de suicidio; se parece a la intoxicación atropínica agregada de mioclonías, convulsiones tónicoclónicas, hipoxia, hipotermia y aun infarto de miocardio. El tratamiento que debe hacerse en la unidad de cuidados intensivos buscando mantener las funciones respiratoria y cardíaca, se ayuda con la administración de carbón activado, fisostigmina, diazepam.

Contraindicaciones

No deben administrarse a enfermos de Parkinson, epilépticos, pacientes glaucomatosos o con hipertrofia prostática.

Interacciones

Con los IMAO pueden ocasionar reacciones mortales; fenitoína, fenotiazinas y fenilbutazona aumentan el riesgo de toxicidad al competir por la unión a las proteínas plasmáticas, igual cosa ocurre con neurolépticos y contraceptivos orales, pero en este caso porque dificultan el metabolismo hepático de los antidepresivos.

Los antidepresivos tricíclicos potencian los efectos de las catecolaminas, anfetaminas, alcohol y bloquean la acción antihipertensiva de clonidina.

Usos clínicos

Son las drogas de elección en el tratamiento de las diversas formas de depresión, la imipramina es útil en el tratamiento de la enuresis en los niños; son auxiliares para tratar síndromes dolorosos crónicos, jaquecas, neuralgias y apnea del sueño.

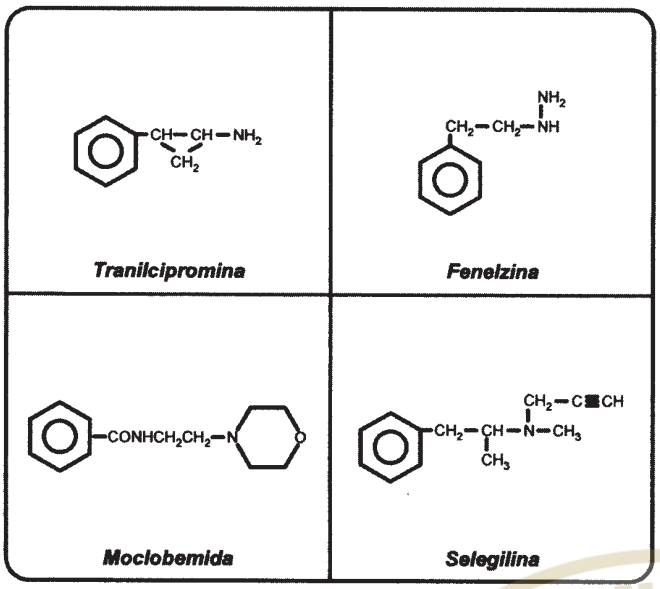
VENLAFAXINA, DULOXETINA

Son dos sustancias representantivas de los inhibidores no selectivos en la recaptación de monoaminas, relativamente nuevas y con promisorias espectativas en el uso clínico para enfrentar la depresión mayor. Han mostrado gran potencia para bloquear la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina

Cinéticamente se caracterizan por tener una muy buena absorción oral (92%) aunque extensamente atacados en hígado por el sistema citocromo P450, pero venlafaxina se convierte a desmetilvenlafaxina, metabolito activo que prolonga la vida media de la sustancia putativa a 16 horas; duloxetina tiene una vida media más corta pues sólo produce metabolitos inactivos. Los dos alcanzan el estado estable en 3 días, aunque la primera se une a proteínas plasmáticas en -30% y en 90 la segunda, La eliminación es fundamentalmente renal.

Las dos producen náusea, constipación, sequedad de la boca, anorexia, somnolencia pero duloxetina suele favorecer los trastornos sexuales como: disminución de la libido, disfunción eréctil, orgasmo anormal con eyaculación retardada.

Las dos se administran por vía oral, venlafaxina (Effexor) 1 tableta de 25 mg c/8 horas hasta 75 mg como máximo en el día y duloxetina (Cymbalta)



69.4 Estructura química de IMAO

entre 40-60 mg/día, misma que se emplea también para tratar el dolor periférico en neuropatía diabética, fibromialgia y ansiedad generalizada.

INHIBIDORES DE LA MAO. (IMAO)

- Befloxatone
- Brofaromina
- Fenelzina
- Moclobemida
- Selegilina
- Tranilcipromina

Son fármacos de estructura química dispar que muestran como actividad común la inhabilitación sea reversible (moclobemida) o irreversible (fenelzina) de la MAO, en forma selectiva de las formas A (moclobemida) o B (selegilina) o indistintamente de las dos; (iproniazida). La inactivación de esta enzima procura aumento funcional de monoaminas: serotonina, noradrenalina comprometidas en la enfermedad bipolar o dopamina, responsable de parte de las acciones indeseables. Al comienzo del título se enlistan las IMAO que se encuentran en uso clínico. (Fig. 69.4).

El efecto fundamental consiste en elevar el estado de ánimo de los pacientes deprimidos, los vuelve locuaces, aunque al sobrepasar la dosis terapéutica y en ocasiones sin ello se producen reacciones hipomaníacas o maníacas. Se observa aumento del apetito, vértigo, euforia y otros síntomas y signos que revelan estimulación central, nerviosidad, temblores, hiperreflexia e incluso convulsiones. Siempre se tendrá en cuenta, que las acciones fármacodinámicas de estas sustancias como de todas aquellas que afectan la conducta tienen relación cuantitativa con el tipo de pacientes: personalidad, carga afectiva previa, nivel intelectual, etc.

Ejercen algunas acciones de tipo neurovegetativo como producir hipotensión postural en forma que uno de sus representantes, la pargilina se usó como fármaco hipotensor por su capacidad para depletar NA vesicular y producir bloqueo simpático ganglionar.

Los efectos beneficiosos aparecen luego de largos períodos de latencia, hasta 20 días pueden transcurrir para que se aprecie el efecto antidepresivo, calculándose que el beneficio clínico ocurre cuando la MAO plaquetaria se ha inhibido en por lo menos 85%.

Si bien es cierto que son sustancias potentes como inhibidoras de la MAO el mecanismo de la acción antidepresora no se conoce. Aumentan la concentración intraxonal de monoaminas pero no la vesicular y por ello su liberación no guarda concordancia con la estimulación de los terminales nerviosos.

Se absorben con facilidad por el tubo digestivo y ejercen su acción en todos los tejidos cargados de la enzima en referencia, se metabolizan en poco tiempo pero los efectos que producen son duraderos en razón de que la destrucción de la enzima es irreversible, de consiguiente habrá que esperar luego del retiro del fármaco la regeneración de la MAO (cosa de semanas) para que concluyan los efectos de estas sustancias.

Entre los efectos colaterales se encuentran los de tipo anticolinérgico que producen los antidepresivos tricíclicos, además hay agitación, temblor, euforia, daño hepático, alucinaciones trastornos sexuales; anorgasmia, impotencia, fracaso de la eyaculación, etc. (Para dosis ver tabla 69-III).

El beneficio clínico que ofrecen los IMAO en el tratamiento y recuperación de enfermos deprimidos, no se cuestiona; sin embargo, los IMAO irreversibles que son a la vez inhibidores de los dos tipos de MAO: A y B tienen el inconveniente de los efectos indeseables es más, deben cuidarse los pacientes de muchas interacciones medicamentosas y observar dietas especiales para evitar la toxicidad cardiovascular, en muchos casos mortal. Sin embargo han recuperado espacio en el tratamiento de la depresión y sobre todo para enfrentar procesos como agorafobia, pánico o disforia histeroide.

Las interrelaciones con otros fármacos es necesario tener presente, sobre todo con las drogas simpaticomiméticas cuyas acciones se encuentran potenciadas y prolongadas, de ahí que el mayor de

TABLA 69 - III
Fármacos antidepresores tricíclicos e IMAO

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Amitriptilina* (Tryptanol) (Elavil)	Or. 100-200 mg/d I.M. 80-120 mg/d.	Tab. 10-25-50-75-150 mg Amp. 10 mg/ml/10 ml.
Clomipramina (Anafranil)*	Or. 10-25 mg 3 v/d I.V. 25 mg lento	Cáp. 10-25-50 mg Amp. 12.5 mg/ml. Jbe. 25 mg/5 ml.
Doxepina (Sinequan, Quitaxon)	Or. 25-50 mg 3 v/d.	Cáp. 25-50-100-150 mg
Imipramina (Tofranil)*	Or. 75-300 mg en dosis divididas I.M. 50 mg c/12 h.	Cáp 75-100-125-150 mg Amp. 25 mg/2 ml.
Maprotilina* (Limbitrol) (Ludiomil)	Or. 25-150 mg/d.	Tab. 25-50-75 mg
Moclobemida (Aurorix)*	Or. 100-300 mg/d.	Tab. 100 mg
Nortriptilina* (Aventil)	Or. 25 mg c/6-8 h.	Cáp. 10-25 mg
Tranilcipromina (Parmate)	Or. 10 mg c/12 h.	Tab. 10 mg

* De venta en Ecuador

los conflictos está dado por las crisis hipertensivas que pueden ocasionar si conjuntamente se administran drogas hipertensoras o se consumen alimentos como queso, cerveza, mortadelas, salchichas, vino de jerez, plátanos, aguacates, higos maduros, que son ricos en tiramina. "(Reacción del queso)."

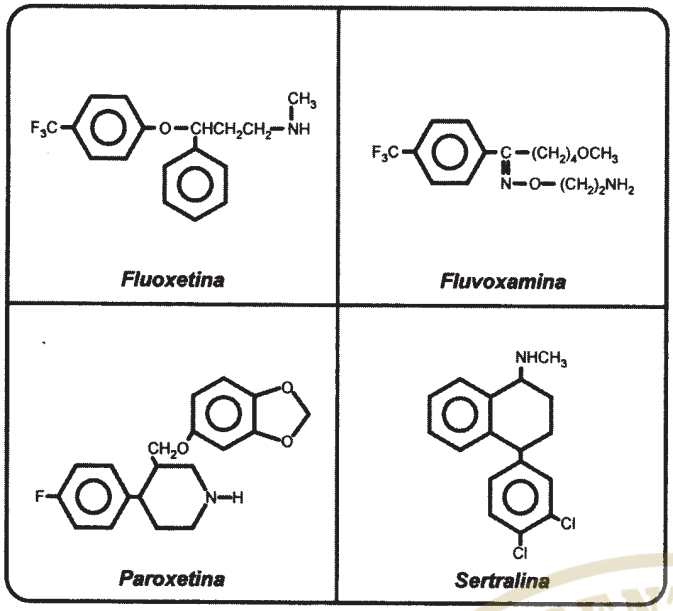
Un modo de superar estos inconvenientes fue sintetizar sustancias inhibidoras selectivas y así surgen **selegilina** inhibidor selectivo de la MAO-B que se estudia en el capítulo 65 y que fundamentalmente encontró aplicación en la enfermedad de Parkinson, su capacidad antidepresiva no es muy elocuente, quizá porque MAO-B no tiene como sustrato predilecto a serotonina o NA.

Otro inhibidor selectivo de la MAO-A y a la vez reversible es la **moclobemida** que ofrece la ventaja sobre los IMAO antes estudiados de tener menor riesgo de toxicidad cardiovascular, el tiempo de latencia para el efecto clínico es algo menor, la recuperación de los efectos indeseables al suspender el tratamiento es también menor, ya que no se requiere la síntesis de nueva MAO. Produce trastornos del sueño, cefalea, vértigo, estados confusionales, pero se absorbe bien y completamente por vía oral aún cuando el efecto de primer paso disminuye la biodisponibilidad; tiene una vida media corta de 1-2 horas y se metaboliza fundamentalmente por oxidación hepática. Es sobre todo útil en los síndromes depresivos de tipo melancólico.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (SSRI)

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Paroxetina
- Sertralina (Fig. 69.5)

Todas estas sustancias inhiben selectivamente la recaptación presináptica de serotonina en el sistema nervioso central y tienen escasa afinidad por los receptores: colinérgico, histaminérgico, alfa y beta adrenérgicos e incluso por el receptor para el GABA; quizá por esto ejercen menos efectos atropínicos o cardiotóxicos que el resto de drogas antidepresivas y



69.5 Estructura química de antidepresivos SSRI

como ellas requieren un tiempo de latencia clínica de varias semanas. Al bloquear la recaptación, aumentan la biodisponibilidad de serotonina en la membrana postsináptica, que puede ocupar diversos receptores entre ellos: $5HT_3$ $5HT_{2C}$ que producen reacciones adversas.

De las drogas arriba citadas, la fluoxetina ha reunido mayor experiencia clínica y a ella están referidas la mayor parte de acciones que se describen; en efecto, se absorben con facilidad y en forma relativamente rápida por vía oral alcanzando el pico de concentración plasmática entre 5-8 horas. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es alto, supera el 90%. Todas estas sustancias tienen un alto efecto de primer paso, la fluoxetina por demetilación se convierte en norfluoexetina, metabolito tan activo como aquella e incluso con una vida media más prolongada, 9 días; en cambio para fluvoxamina es de 2-3 días, por esto la administración prolongada tiende a la acumulación, en forma que al suspender el tratamiento fluoxetina y su metabolito se pierden del organismo luego de varias semanas. La excreción ocurre por orina pero se eliminan también por la leche materna. Entre los efectos indeseables los más frecuentes son los gastrointestinales como náusea, vómito, dispepsia, anorexia, diarrea, pérdida de peso. Entre los trastornos nerviosos se cuentan: fatiga, cefalea, nerviosismo, efecto epileptógeno, somnolencia, vértigo, disfunción sexual; hay irritabilidad, hostilidad, a veces agresión, o incremento de las ideas de suicidio. Con menos frecuencia se presentan alteraciones cutáneas como rash, sudoración y prurito; se aconseja suspender la medicación cuando asoma rash cutáneo.

Cuando se asocian SSRI con IMAO puede presentarse el denominado **"síndrome de serotonina"** caracterizado por: ansiedad, temblor, hiperreflexia, hipertermia y colapso cardiovascular hasta la muerte, que llega por hipertermia maligna. Hay que suspender los antidepresivos y ayudar al paciente con ciproheptadina, propranolol y dantroleno.

Estas drogas están indicadas para el tratamiento de la depresión, bulimia nerviosa, desórdenes obsesivo compulsivos. Debe tenerse precaución con estas sustancias en enfermos hepáticos, renales, epilépticos, mujeres que están lactando, durante el curso de una enfermedad bipolar pueden reactivar la manía y es preciso evitar la administración conjunta con IMAO. (Tabla 69-IV).

TRAZODONA Y NEFAZODONA

Se trata de derivados piperazínicos, estructuralmente distintos de los fármacos anteriormente descritos, el primero tiene mayor experiencia clínica y a el nos referiremos en la descripción. Su acción antidepresiva es equivalente a imipramina y amitriptilina, pero tiene sobre ellas la ventaja de carecer de efectos cardiotóxicos y anticolinérgicos, o bien si ellos se presentan son ligeros y la incidencia es muy baja, de otro lado ofrece eficaz acción ansiolítica, no agrava los síntomas sicóticos en pacientes con esquizofrenia o desórdenes sicoafectivos. Su efecto comienza entre 5-7 días aunque la mayor intensidad de la acción antidepresiva se expresa luego de un par de semanas.

El mecanismo de su acción si bien no es muy conocido, se sabe que bloquea con cierta selectividad la recaptación de 5-HT tanto a nivel central como periférico, aumenta el turnover de dopamina cerebral, produce bloqueo de los receptores presinápticos $5HT_{1A}$, alfa-2 y la administración crónica lleva a subsensibilidad de los receptores beta.

Es una droga de absorción fácil por vía digestiva, alcanza la concentración plasmática máxima en 1.5 horas; se transporta unida a las proteínas en cerca del 90% (nefazodona 99%); las enzimas microsomales del hígado lo transforman casi totalmente en metabolitos activos (m-clorofenilpiperazina) e inactivos que se eliminan por orina y heces: las dos sustancias tienen una vida media de cerca de 4 horas.

El mayor efecto indeseable es la somnolencia por lo cual debe cuidarse que el paciente no ingiera alcohol u otros depresores centrales, a veces hay

náuseas y vómito o diarrea, cefalea, con menor frecuencia ocurren temblores y agitación, aumento de peso, priapismo e impotencia. En mujeres embarazadas debe manejarse con mucho cuidado pues a nivel experimental ha provocado teratogénesis.(Tabla 69-V).

BUPROPION

El mecanismo antidepresor de esta sustancia es poco conocido pues se comporta como un débil inhibidor de la recaptación de NA e inocuo sobre serotonina. Tiene buena absorción por vía oral aunque extensamente metabolizado en el hígado especialmente a un metabolito activo hidroxibupropion que prolonga la tv_2 a 20 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 80 % por eliminación de sólo 10% en heces y el resto por riñon. El estado estable se alcanza en 8 días.

Uno de los efectos a cuidar son las convulciones por lo cual se tendrá cuidado en pacientes con tales antecedentes, con bulimia o anorexia nerviosa. Además puede inducir agitación, boca seca, insomnio, disminución de la libido y del apetito. No solo se emplea en la depresión sino también para contrarrestar el hábito de fumar véase en tabla 69-IV.

MIRTAZAPINA

Es un compuesto tetracíclico que modula la recaptación de serotonina y noradrenalina por un mecanismo complejo; antagoniza receptores presinápticos a_2 y los postsinápticos 5HT2 y 5HT3 y tienen agonismo parcial sobre H_1(sedación) alcanza una biodisponibilidad del 50%, su máxima concentración llega a las dos horas, se une en 85% a las proteínas plasmáticas, tiene una $t_{1/2}$ de 20-40 horas, fundamentalmente se elimina por orina un 75% el resto sale por las heces.

TABLA 69-IV

Antidepresivos SSRI y atípicos.

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Citalopram (Celexa)(Zentius)*	Or. 20 mg/ día	Tab 10-20mg. Sol. Or 2 mg/ml
Escitalopram (Lexapro)(Celtium)*	Or. 10 mg / día	Tab 10 y 20 mg
Bupropion (wellbutrin)*	Or. 100 mg / 8h	Tab 75 mg - 100 mg
Duloxetina (cymbalta)	Or. 20 - 30 mg Bid	Cap. 20-30-60 mg
Fluoxetina (Dominium, Prozac)*	Or. 20-80 mg/d.	Tab. 20, 40 mg.
Fluvoxamina (Fevarin) (Foxytral)	Or. 100-300 mg/d.	Tab. 50 mg.
Mirtazapina (Mirtapax)*	Or. 15 – 45 mg H.S	Tab 15, 30, 45 mg
Nefazodona (Serzone)	Or. 100 – 200 mg	Tab. 100 mg
Paroxetina (Seroxat, Paroten Paxil)*	Or. 20-50 mg/d.	Tab. 20 y 30 mg.
Desvenlafaxina (Pristiq)*	Or. 50mg 1v/d.	Tab 50 y 100mg
Sertralina (Zoloft) (Conexine)*	Or. 50-100 mg/d.	Tab. 50 mg.
Trazodona* (Tritico, Desyrel)	Or. 100-300 mg. c/d.	Tab. 50-100 mg. Amp. 50 mg/5 ml.
Viloxazina (Vivalan)*	Or. 50 mg. 3 v/d.	Tab. 50 mg.
Venlafaxina (Effexor)*	Or. 75-225 mg/d.	Tab. 75 mg.

*De venta en Ecuador.

TABLA 69 - V

Efectos adversos de drogas antidepresivas

FARMACO	Sedación	Acción atropínica	Hipotensión	Efectos sexuales
Amitriptilina	+++	+++	+++	+++
Clomipramina	++	++	++	+++
Desipramina	+	+	+	++
Doxepina	+++	++	++	+++
Imipramina	++	++	++	++
Trimipramina	+++	++	++	++
Nortriptilina	+	+	+	++
Protriptilina	0	+++	+	++
Fluoxetina	+	0	0	+++
Fluvoxamina	+	0	0	+++
Sertralina	+	0	0	+++
Venlafaxina	0	0	0	+++
Mirtazapina	+++	0	+	0
Tranilcipromina	0	0	+	++
Trazadona	+++	0	0	+
Nefazodona	+++	0	0	0

+ = mínima ++ = moderada +++ = alta 0 = no

Los efectos adversos se deben a las acciones postsinápticas sobre receptores 5HT2 y 5HT3 y Hi: sedación, somnolencia, aumento de peso, ansiedad, anorgasmia. Se vende bajo el nombre comercial de Mirtapax en tabletas de 30 mg y se administran dosis de 35 a 45 mg/día.

DROGAS CONTRA LA MANÍA

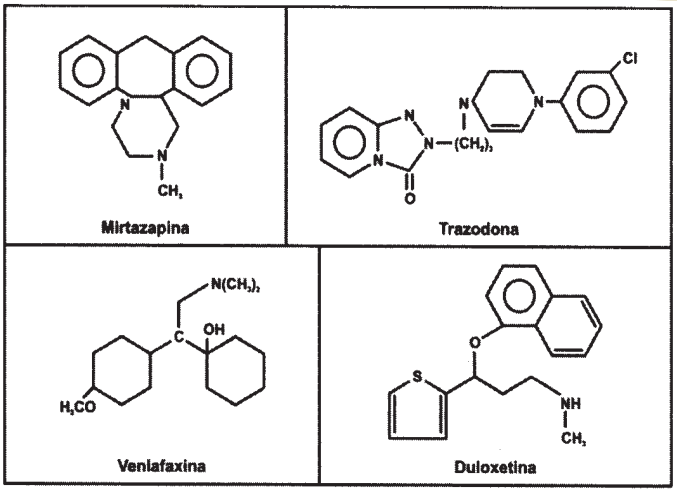


Fig 69.6 Estructura molecular de varias sustancias antidepresivas

CARBONATO DE LITIO

Es una sal soluble del metal que se viene utilizando en los últimos años para tratar la fase hipomaníaca y maníaca de la sicosis maníaco-depresiva, siendo desde este punto de vista superior a las fenotiazinas sustituidas, aunque no produce acción sedante como ellas y carece de actividad en sujetos normales. Posiblemente sus efectos guardan relación con su capacidad de inhibir la liberación de norepinefrina y serotonina, así como de incrementar la recaptación de estas dos aminas por los terminales nerviosos; es más, el litio aumenta la producción de factores neurotropos a la vez que disminuye los proapoptóticos. Durante la fase maníaca aguda los pacientes se tranquilizan con 600 mg. administrados cada 8 horas, debiendo más tarde reducir la dosis a la mitad. Siempre que se administren estas sustancias deberá controlarse la concentración plasmática que en ningún caso ha de sobrepasar de 2 mEq/litro, esto porque se trata de una sustancia con índice terapéutico pequeño y serias variaciones individuales en la absorción.

Se absorbe fácilmente por el tubo digestivo y alcanza concentraciones óptimas en el plasma a las dos horas de su administración, transcurriendo en la sangre sin unirse a las proteínas, se elimina por el

riñon en forma algo lenta, en 24 horas sólo la mitad de la dosis primero se ultrafiltra por glomérulo y luego se resorbe en el túbulo. Como su comportamiento es parecido al del ion sodio, si la eliminación de éste disminuye por el riñon, igual ocurre con el litio, esto indica que se ha de tener cuidado cuando el paciente está ingiriendo dieta hiposódica.

Produce reacciones adversas, como diarrea, vómito, debilidad muscular, polidipsia, poliuria, somnolencia, ataxia, afecta la función tiroidea y puede producir bocio, reduce la acción de vasopresina y da síntomas de diabetes insípida, dosis altas o acumulativas llevan a temblores, convulsiones, colapso circulatorio y muerte.

Se expende en cápsulas de 300 mg. bajo los nombres comercial de Eskalit y Ceglution. El carbonato de litio es hoy la droga de elección en la profilaxia de la enfermedad maníaco depresiva y en el tratamiento de los episodios agudos de manía, en el tratamiento de la depresión constituye un fármaco de segunda línea. Está contraindicado en la insuficiencia renal, hepática, cardíaca, enfermos deshidratados o darlo conjuntamente con diuréticos.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

CIPRIANI A. BARBUI C, Geddes JR. Suicide, depression, and antidepressants Br Med J. 330:373,2005

BALDESSARINI, R.J. Chemoterapy in Psychiatry: Principies and Practice, 3rd ed. Harvard University Press, 1996.

BIER P et al. Potential Mechanism of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety J. Clin Psychiatry 66 (Suppl 8): 30, 2005.

BLIER, P. and de MONTIGNY, C. Current avances and trends in the treatment of depressión. TIPS 179. Vol. 15: 220, 1994.

BULLER, R., and LEGRAND , V.; Novel treatments for anxiety and depression: hurdless in bringing them to the market. Drug. Discov. Today, 6(23): 1220, 2001.

GOLDSTEIN, D.J. et. al. Long term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Br. J. Psychiatry 166:660, 1995.

HAGNEL, O., GRÁSBECK, A. and OTTERBECK. K. Epidemiology of depression Treatment of depression. Medical Products Agency. Uppsala, Sweden pp. 25, 1992.

HOLLISTER, L.E.: Current antidepressants, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 26:23, 1986.

KENT JM., ET AL.: New agents for the treatment of depressión. Lancet, 355:911, 2000.

OTLATUNJI BO et al. A review of treatment studies of depression in HIV. In AIDS Society 14:112,2006.

SAMANIEGO, E.: Fármacos antidepresivos y teoría Monoaminérgica de la Depresión, Prisma, Quito, 1984.

SANTARELLI L, SAXE M, et al. Requirement of hipocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 301:805, 2003.

SOMMI, R.W., Crismon, M.L. and Bowden, C.L.: Fluoxetine: A serotonin specific second generation antidepressant. Pharmacotherapy 7:1, 1987.

van der KOLK, B.A. et. al Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. J.Clin. Psychiatry 55:517, 1994.

WONG ML., and LICINIO, J.: Research and treatment aproaches to depressión. Nature Rev Neuroscience, 2:343,2001.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 70

DROGAS ANSIOLÍTICAS

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La ansiedad es un sentimiento subjetivo que forma parte de las señales de alarma del individuo. Está caracterizada por una sensación desagradable, de temor, dirusa con incapacidad de concentración y a menudo, acompañada por síntomas derivados del sistema nervioso autónomo como: palpitaciones, sudoración, molestias estomacales o cefalea. La persona que experimenta ansiedad puede sentirse tensa, inquieta e incapaz de relajarse. En cierta manera se parece al miedo pero la diferencia entre estas dos emociones radica en que la ansiedad es la respuesta ante una amenaza interna -o en anticipación a algo indefinido- que consideramos pone en riesgo nuestra integridad física o psicológica, mientras que el miedo es la respuesta a una amenaza externa, conocida y bien definida.

La ansiedad normal, experimentada por todos los seres humanos, tiene una función protectora. Sin embargo, en algunas personas se convierte en un elemento negativo, paralizante, muchas veces incapacitante. En estos casos se trata de la ansiedad patológica, para la cual a lo largo de la historia se ha tratado de encontrar formas de enfrentarla, así como ha sido la razón de trabajos filosóficos, psicológicos, sociológicos y biológicos que buscan explicarla.

Es posible que la ansiedad sea una respuesta inadecuada del sistema límbico frente a los fenómenos de estrés, en los cuales participa el eje hipotálamo-hipófisis adrenocortical, sometido a un estado estable de alerta que deviene en una desproporcionada respuesta de aversión y temor.

La neurobiología de la ansiedad seguramente resulta de la interacción de varios sistemas de neurotransmisión a nivel del sistema límbico y específicamente en el núcleo central de la amígdala, cuyos circuitos de salida usan NA, serotonina, colecistoquinina, GABA, glutamato, NPY, sustancia P. El resultado neuroquímico final sería hiperactividad noradrenérgica e hipoactividad serotonérgica.

Los desórdenes de la ansiedad son los más frecuentes entre los trastornos siquiátricos, más comunes en mujeres que en varones, en viejos que en jóvenes, uno de 4 americanos presentan en algún momento de su vida y sólo en raras ocasiones demandan hospitalización, pero lastiman la calidad de vida de las personas afectadas.

De acuerdo con la clasificación de la Sociedad Americana de Psiquiatría seis son los **trastornos de ansiedad:**

1. Trastorno de ansiedad generalizada
2. Trastorno de pánico (trastorno de angustia)
3. Trastorno de estrés postraumático
4. Trastorno obsesivo compulsivo
5. Trastornos fóbicos:

   a) fobia social y
   b) fobia simple
6. Trastorno de adaptación con ansiedad

Criterios diagnósticos para los desórdenes de ansiedad

1. Los sentimientos de temor e inquietud sobre circunstancias de la vida duran 6 o más meses.
2. La persona no puede controlar la ansiedad e inquietud.
3. La ansiedad está asociada al menos con tres de los siguientes síntomas.

   a) Impaciencia o sensaciones afines en alto grado.
   b) Fatiga fácil
   c) Dificultad de concentración o "mente en blanco".
   d) Irritabilidad
   e) Tensión musculalr
   f) Trastornos del sueño

4. El síntoma no es producido por medicamento o alguna condición clínica u ocurre por fuerza de tales influencias.
5. La ansiedad, el temor o inquietud afectan la calidad de vida de la persona.

DROGAS ANSIOLÍTICAS

1. Benzodiazepinas
2. Buspirona
3. Bloqueadores β-adrenérgicos usados para aliviar los síntomas físicos de la ansiedad, aunque no reducen el componente afectivo.
4. Antihistamínicos: hidroxicina.

BENZODIAZEPINAS

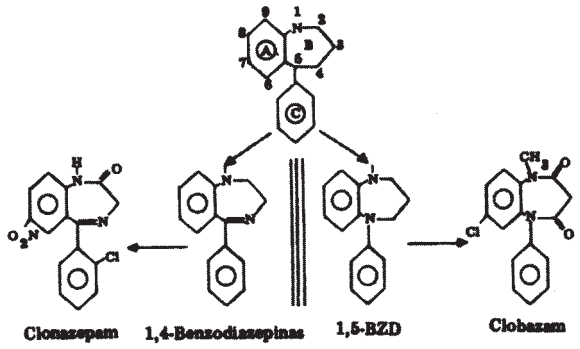
La primera, sintetizada por accidente por Sternback en laboratorios Roche fué el clorodiazepóxico en 1961 e inesperadamente produjo "amansamiento" en las primeras experiencias en animales. Han crecido mucho y hoy forman parte de las sustancias de mayor prescripción y consumo.

Alprazolam	Bromazepam
Clonazepam	Clorazepato
Clordiazepóxido	Diazepam
Cloxazolam	Estazolam
Flurazepam	Flunitrazepam
Haloxazepam	Halazepam
Loprazolam	Ketazolam
Medazepam	Lorazepam
Oxazepam	Nordazepam
Pinazepam	Oxazolam
Temazepam	Quazepam
Triazolam	

Leo H. Sternbach, trabajaba con un grupo de sustancias que las denominó quinazolina-3-óxido, buscando agregarlas una cadena lateral amínica, lo hizo, pero la mayor parte de sus compuestos resultaron inertes, y los abandonó. Dos años más tarde, al efectuar la limpieza de los laboratorios uno de esos compuestos cuyo código de trabajo era RO-5690, hoy **clordiazepóxido,** ensayado por el farmacólogo L. Randall demostró capacidad para domar a los animales, se mostró miorrelajante y anticonvulsivante. Desde entonces hasta hoy, se han sintetizado cerca de dos mil benzodiazepinas y como 40 de ellas circulan en el mercado. En el grupo de sicofármacos, ellas constituyen las de mayor consumo y abuso: en Dinamarca, el 8% de la población consume diariamente una benzodiazepina, en 1980 en Francia se consumieron 1.500 millones de dosis y en USA unos 5.000 millones; cerca de 550 millones de personas han usado o son usuarias de benzodiazepina; cifras tan altas sólo pueden ser explicadas considerando que una de cada 5 mujeres y uno de cada 10 hombres en algún momento de sus vidas sufrirán con una de las formas de ansiedad. De la enorme producción mundial, el 30% se usa para dormir en la noche.

Se las denomina **tranquilizantes menores** para distinguirlas de los neurolépticos, designados como tranquilizantes mayores, denominaciones que se prestarían a confundir grupos de sustancias que nada tienen en común. Su función principal está orientada a controlar la ansiedad patológica, aunque por su acción hipnótica y relajante muscular tiene otras aplicaciones, la más difundida es la de medicación hipnótica, especialmente con benzodiazepinas de acción corta.

Químicamente las benzodiazepinas tienen 3 anillos cíclicos designados como A, B y C; en el anillo B hay dos átomos de N que pueden ocupar las posiciones 1,4 o 1,5 para identificar a estas sustancias como 1,4 y 1,5 benzodiazepinas (Fig. 70. l y 70.2).



70.1 Estructura química de benzodiazepinas

Clasificación: De acuerdo a los caracteres farmacocinéticos se consideran 4 grupos:

1. De acción **ultracorta,** con un efecto inferior a 6 horas: triazolam, midazolam.

2. De acción **corta,** su efecto se inscribe entre 8 a 12 horas: lorazepam, oxazepam, temazepam.

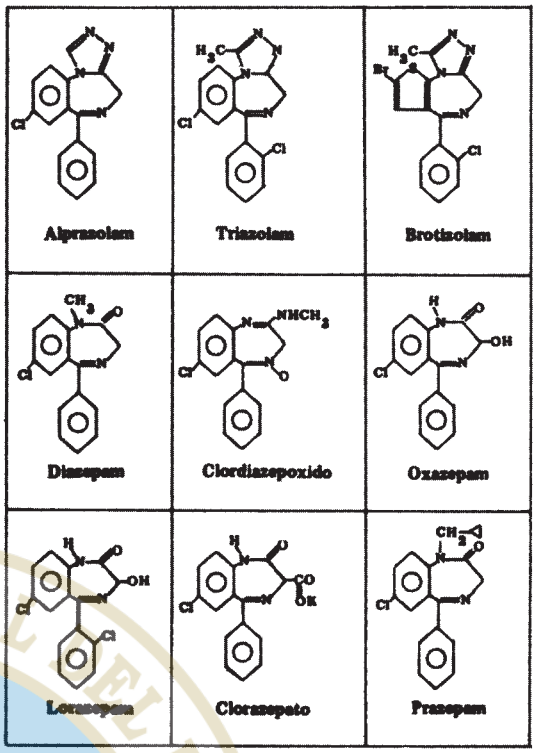
3. De acción **intermedia,** duración del efecto de 12 a 24 horas: clonazepam, nitrazepam, alprazolam.

4. De acción **larga,** cuyo efecto se prolonga por más de 24 horas: diazepam, flurazepam, quazepam.

Propiedades farmacológicas

Administradas en animales, las benzodiazepinas calman la agresividad de animales salvajes y reducen los efectos supresivos del castigo, en efecto, las ratas hambrientas aprenden a presionar una palanca para obtener comida (Prueba de Geller), cuando han aprendido se las castiga (inhibe) cada vez que se aproximan a la palanca, con un electroshock. Las ratas dejan de comer y entran en conflicto; el clordiazepóxido hace que las ratas recuperen el apetito.

En el hombre calman la ansiedad, el insomnio, la tensión emocional y en dosis altas producen sueño sin llegar a la anestesia, excepto algunas como midazolam que producen anestesia de corta duración. Exepción hecha del alprazolam, estas no tienen acción antidepresora y paradógicamente pueden producir irritabilidad, tal ocurre con el triazolam. (Ver cap. 62).



70.2 Estructura química de diversas benzodiazepinas.

Relajan la musculatura estriada mediante bloqueo de los reflejos polisinápticos así como por disminución en la conducción nerviosa y la transmisión a nivel de las uniones neuromusculares. Por esta razón, algunos de estos fármacos actúan como anticolvulsivantes en varios procesos patológicos y contrarrestando convulsiones producidas por bicuculina y pentilentetrazol.

Tentativamente el efecto antiansiedad está localizado en el sistema límbico y neocortex, el efecto relajante muscular en el tronco encefálico y la médula espinal y las acciones sedante y anticonvulsionante en el sistema reticular límbico, neocortical y mesencefálico.

Las benzodiazepinas, inhiben diversos fenómenos controlados por el sistema neurovegetativo, en especial producen baja de la presión arterial y taquicardia. Sus acciones depresoras del SNC son sinérgicas con los barbitúricos y el alcohol.

Entre las benzodiazepinas más potentes se encuentran: diazepam, lorazepam, bromazepam y clorazolam, les siguen clordiazepóxido, temazepam, oxazepam.

Mecanismo de acción

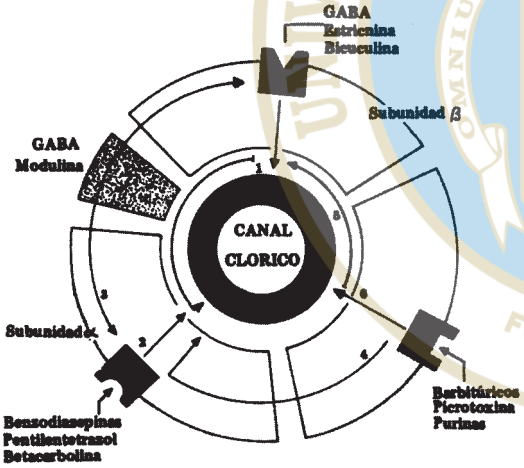
Las bz actúan en el receptor $GABA_A$ de las sinápsis glutaminérgicas centrales incrementando la potencia del GABA mediante una mayor frecuencia de

apertura de los canales para cloro, anión que ingresa al interior de la célula blanco en mayor cantidad e hiperpolariza la membrana. (Fig. 70.3 - 70.4).

El receptor GABAA es un canal iónico accionado por ligandos y que estructuralmente es una combinación pentamérica de 3 unidades: α, β y *γ*, debiendo mantenerse al menos las dos primeras unidades para que exista sensibilidad a las bz; en efecto, el cambio de un solo aminoácido, histidina en la subunidad α, impide que la bz se una al receptor. De acuerdo a la variedad de unidad α presente en el receptor, se han identificado 3 tipos de receptores para bz. Utilizando ratones transgénicos, se conoce la función que ellos cumplen.

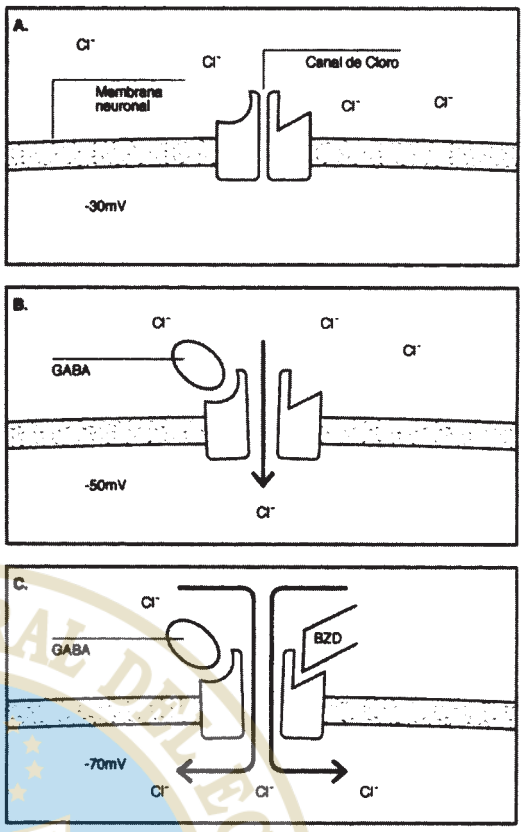
a. Receptor **omega-1** o también α_1 GABAA, es el más abundante en el cerebro y responsable de las acciones sedante, amnésica y anticonvulsivante de las bz.

b.- Receptor **omega-2** o también α_2 GABAA son menos abundantes y de ellos dependen los efectos ansiolítico y relajante muscular de las bz.



70.3 Representación esquemática del receptor GABA: 1. acoplamiento alostérico entre GABA, modulina del GABA y receptor benzodiazepínico. 2. la unión Bzd con el receptor fomenta el acoplamiento para abrir el ionóforo de cloruros pero también estimula la unión GABA receptor; 3. 4. el acoplamiento también es fomentado por la unión de los barbitúricos con el receptor ubicado en otra proteína del complejo macromolecular; 5. pero el barbitúrico también aumenta la afinidad del GABA por su receptor o puede abrir directamente los ionóforos del cloruro.

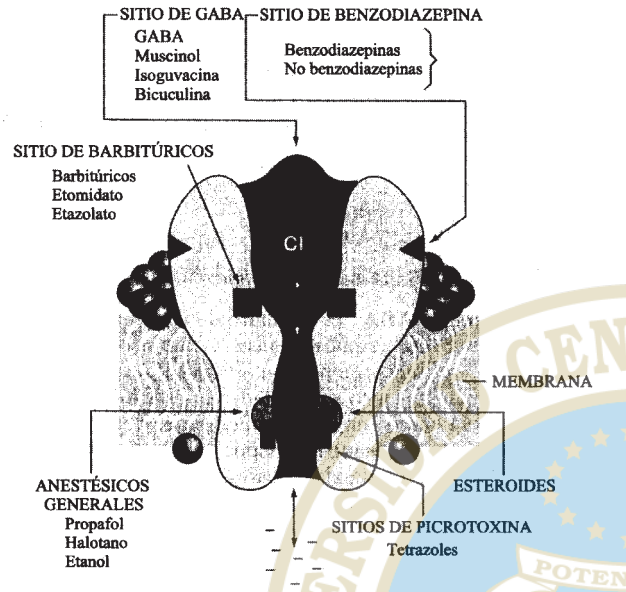
c- Receptor **omega-3** presente fuera del SNC con una participación fisiológica no conocida. (Ver capítulo 6) (Fig 57.2)



70.4 Esquema que simplifica el mecanismo de acción de las benzodiazepinas. A. canal para el cloro cerrado. B. hiperpolarización causada por ingreso de cloro al interactuar el GABA con su receptor. C. unión de la benzodiazepina al sector alostérico del receptor gabaérgico con ingreso abrupto de cloro e incremento del potencial negativo intracelular.

Desde el punto de vista clínico, el hecho de que sustancias farmacológicas externas actúen en receptores naturales del cerebro ha llevado a la hipótesis que el organismo -concretamente el cerebro- tiene su propia benzodiazepina endógena. Al ser la ansiedad mediada molecularmente por este complejo, se ha especulado que la diferencia entre ansiedad normal y patológica se explicaría por una deficiencia de benzodiazepina endógena, sustancia esquiva hasta nuestra fecha, o por aumento de un agonista inverso también endógeno. Lo que si es una realidad es la existencia de un ligando endógeno del receptor benzodiazepínico, que se ha denominado **péptido inhibidor de la fijación de diazepam** que se comporta como un modulador alostérico negativo del receptor GABAA, de modo que impide la abertura del canal dórico y produce ansiogénesis y acción convulsivante. La ruptura proteolítica de este péptido da algunas fracciones activas que se denominan **endozepinas.** Sin embargo, no existe al momento acuerdo sobre la identidad y función de ligandos endógenos. El papel que tienen las benzodiazepinas al unirse solas al canal de cloro es nulo, para que tengan efecto, el neurotrasmisor de-

be estar unido al receptor GABA A. El GABA actuando a nivel del canal de cloro produce un incremento de la conductancia de cloro a través del canal, solo hasta cierto nivel. Mediante la modulación alostérica producida por la unión de la benzodiazepina se incrementa al máximo la conductancia de este canal. (Fig. 70.5).



70.5 **Complejo macromolecular GABA - benzodiazepina. Véase el sitio de acción de varios ligandos (Modifi - cado de Richards, 1991)**

Farmacocinesis

Todas las benzodiazepinas se absorben por vía oral; sin embargo, unas lo hacen en forma lenta como clordiazepóxido, lorazepam, oxazepam y alprazolam, en tanto otras como diazepam lo hacen rápidamente de modo que en una hora ya se tienen concentraciones máximas en el plasma. El clordiazepóxido, lorazepam, midazolam y diazepam también se dan por vía parenteral, sin embargo, la absorción intramuscular del primero es errática y por ello se prefiere la vía intravenosa. Casi todas se unen en porcentajes altos 80-90% a las proteínas del plasma y la suerte es diferente para cada una de ellas. (Tabla 70-I).

El diazepam, clorazepato y prazepam, se transforman en el hígado y aun en intestino (clorazepato) a un metabolito activo el **nordiazepam** que modifica hasta en 2-3 veces la duración de la vida media biológica; en cambio el lorazepam, oxazepam, temazepam y triazolam no se transforman a metabolitos de larga duración, por ello su vida media es más corta y tiene significación en viejos, recién nacidos o enfermos hepáticos. La glucuronidación hepática es la vía de inactivación para las benzodiazepinas que no se transforman en metabolitos activos.

Las benzodiazepinas se distribuyen, por su alta solubilidad, con facilidad hacia todos los tejidos: atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan concentraciones altas en el tejido cerebral, se acumulan en el tejido graso, atraviesan la placenta y la leche materna. (Evítese en mujeres lactantes).

La mayoría de benzodiazepinas se excretan por orina, sólo en escasa proporción en forma activa, la mayor parte en calidad de residuos oxidados o glucuronados. Un 10% se excreta por heces.

Farmacopatología

En general se trata de un grupo de fármacos cuyo margen de seguridad es amplio por lo cual la toxicidad clínica es baja. Sedación y gran sensación de cansancio son los efectos más comunes aunque la sedación puede ser beneficiosa para aliviar síntomas que acompañan a la ansiedad. Pueden ocasionar ataxia, somnolencia, astenia, sequedad de la boca, náusea, visión borrosa, diplo-pía, amnesia, constipación, urticaria y más raramente agranulocitosis, deterioro de la función sexual y anovulación. Algunas benzodiazepinas pueden producir agresividad paradójica con mayor frecuencia en niños y ancianos y otros como triazolam pueden conducir a pérdida de la memoria, amnesia anterógrada, alucinaciones, cuadros depresivos.

Durante el embarazo hay mayor riesgo de que se produzca paladar hendido y es preferible evitarlas durante el primer trimestre; si la paciente embarazada ha recibido en forma crónica, no debe retirarse bruscamente por el riesgo del síndrome de abstinencia para la madre y el feto.

Cuando las benzodiazepinas son utilizadas por períodos cortos de tiempo, (hasta tres semanas) no se desarrolla tolerancia para el efecto ansiolítico y relajante muscular, si para sedación y ataxia, dependencia ni hay síntomas de abstinencia. La única excepción de esta regla podrían ser las benzodiazepinas de acción ultracorta aunque no hay datos suficientes para garantizar tal aseveración. Algunos pacientes refieren haber experimentado tolerancia, y se observa tolerancia cruzada entre las distintas clases de ansiolíticos con excepción de buspirona. El riesgo de caídas en ancianos debe tenerse presente.

El síndrome de abstinencia que es la expresión de la adicción del organismo a una sustancia, se observa especialmente cuando los pacientes han permanecido

TABLA 70 - I
Parámetros farmacocinéticos de varias benzodiazepinas

NOMBRE	ABS.OR (h) t. max.	BIODISPONIB. oral (%)	LIGADURA prot. (%)	$t_{1/2}$ (h)	VOL.DIST. l/kg.	CLEARANCE ml/min/kg.
Alprazolam	1-2	90	80	12	0.72	0.74
Clordiazepóxido	0.5-4	100	96	10	0.30	0.54
Clorazepato	1-2	80	98	20	0.33	1.8
Clonazepam	1-2	98	86	23	3.2	1.55
Diazepam	1.5-2	100	98	43	1.1	0.38
Flurazepam	0.5-2	—	97	74	22	4.5
Lorazepam	2	93	91	14	1.3	1.1
Midazolam	—	44	95	19	1.1	6.6
Oxazepam	1-4	97	87	6.8	0.6	1.05
Prazepam	6	51	—	1.3	14.4	1.40
Temazepam	2-3	80	97	13	1.06	0.87
Triazolam	1-3	44	90	2.9	1.1	5.6

con dosis altas y durante largos períodos de tiempo. El síndrome puede presentarse en las siguientes dos semanas en aquellos que han estado utilizando benzodiazepinas de larga duración o en forma inmediata en pacientes con medicación de vida media corta como el oxazepam. La descontinuación del medicamento no debe ser súbita sino gradual, tanto en las de vida media larga como en las de corta.

Síntomas: ansiedad, irritabilidad, insomnio, fatiga, cefalea, dolores musculares o calambres, temblores o sacudidas, sudoración, mareo, dificultad de concentración, náusea, pérdida del apetito, depresión, despersonalización, desrealización, alteraciones de la percepción, hiperreflexia, hiperosmia, hipersensibilidad a la luz y el sonido.

En ocasiones es difícil distinguir entre síndrome de abstinencia y retomo de la ansiedad. Los rasgos distintivos están referidos al comienzo y curso clínico de los síntomas, el síndrome de abstinencia asoma entre 1 a 2 semanas, el retomo de la ansiedad es inmediato. Para tratar el síndrome de abstinencia hay que retirar lentamente la benzodiazepina (2-4 meses) y ayudar al paciente con administración adicional de carbamazepina y propranolol.

Es aconsejable utilizar las benzodiazepinas para períodos cortos, óptimamente entre 2-4 semanas y en tratamientos más prolongados, retirar lentamente la medicación.

Las benzodiazepinas figuran hoy como los sedantes más a menudo vinculados con los intentos de suicidio, aunque rara vez producen intoxicaciones graves. Es muy rara la muerte por una de estas sustancias tomada sola, pero asociadas al alcohol o barbitúricos son muy tóxicas.

El tratamiento de la intoxicación aguda se hace a base de los antagonistas específicos como el **flumazenilo** y, propranolol para contrarrestar las manifestaciones autonómicas. El flumazenilo se administra en dosis de 200 mcg por IV inicialmente y luego 100 mcg cada minuto hasta invertir el efecto de la benzodiazepina. Máximo se completará 1 mg de sustancia.

Usos clínicos

Se utilizan las benzodiazepinas para el tratamiento sintomático de las neurosis y la ansiedad. (Tabla 70-II) a veces como adyuvantes de las drogas antisicóticas en el tratamiento de la esquizofrenia; para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol y en ciertos tipos de epilepsia por sus propiedades anticonvulsivantes. Puede ser útil en el tratamiento sintomático del tétanos (sólo por vía endovenosa) y en la parálisis cerebral. Varias se usan como hipnóticas y en preanestesia. Véanse dosis y vías

de administración en la tabla 70-111. Al momento los antidepresores tienen la primera elección en el tratamiento de la ansiedad aunque el inicio de la acción se observa en un par de semanas mientras las bz actúan pronto. Pueden asociarse.

BUSPIRONA

Es una azaspirodecanodiona que ofrece una alternativa importante en lo referente al tratamiento de la ansiedad y participa de las mismas propiedades que sus congéneres: **gepirona e ipsapirona.** A diferencia de las benzodiazepinas, ejerce un efecto ansiolítico sin actividad sedante, hipnótica, trastornos sicomotores o depresión respiratoria ni relajación muscular . Su potencial adictivo y de abuso es prácticamente nulo, por lo cual carece de afectación cognitiva y no produce síndrome de abstinencia.

Es bien absorbida desde el tracto digestivo y la ingesta de comida aumenta la biodisponibilidad al disminuir el efecto de primer paso, pero tiene elevado efecto de primer paso, razón por la cual su biodisponibilidad sólo llega al 5%; su metabolismo incluye al hígado y los ríñones; alcanza su pico a los 60 a 90 minutos después de su administración. Tiene un metabolito activo 1-pirimidinilpiperazina que actúa como antagonista α_2 adrenérgico y su vida es corta (entre 2 y 5 horas) por lo cual es necesario administrarla tres veces al día.

Su mecanismo de acción es el de un agonista parcial de los receptores $5HT_{1A}$ que es un autorreceptor inhibidor y su efecto a este nivel es el de disminuir la cantidad de serotonina disponible a nivel de la hendidura sináptica y revertir la disminución en sensibilidad y número de estos receptores serotonérgicos.

La acción terapéutica demora de una a dos semanas para aparecer lo cual debe advertirse a los pacientes. No tiene ningún efecto en la disminución de los síntomas de abstinencia de barbitúricos, alcohol o benzodiazepinas y no se debe utilizar en esos casos.

La dosis de inicio es de 5 mg tres veces al día y se puede incrementar hasta un máximo de 60 mg/día. Los efectos colaterales más frecuentes son cefalea, náusea, mareo, nerviosismo, boca seca, diarrea y muy raramente insomnio.

HIDROXICINA

Es un tranquilizante no relacionado químicamente a las benzodiazepinas ni a la buspirona o meprobamato. Su mecanismo de acción está probablemente asociado a su

TABLA 70-II
Selección de fármacos en los diferentes desórdenes de ansiedad *

TRASTORNO	PRIMERA ELECCIÓN	SEGUNDA ELECCIÓN	OTRAS ALTERNAT.
Ansiedad generalizada	Venlafaxina Buspirona Benzodiazepina	Sertralina Citalopram	Imipramina Fluoxetina Mirtazapina
Pánico	Paroxetina Sertralina Fluoxetina Alprazolam	Fluvoxamina Citalopram Clomipramina Lorazepam	Venlafaxina Nefazodone Mirtazapina Imipramina
Ansiedad social	Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Citalopram Clonazepam Alprazolam	Fenelzina Nefazodone Bupropion
Estres post-traumático	Sertralina Paroxetina	Fluoxetina Fluvoxamina Venlafaxina	Amitriptilina Imipramina Fenelzina
Trastorno compulsivo obsesivo	Paroxetina Fluoxetina Sertralina	Clomipramina Venlafaxina Citalopram	Clonazepam Haloperidol Pindolol

* Nótese que los fármacos antidepresivos están desplazando a benzodiazepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

TABLA 70 - III
Benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Alprazolam (Xanax)*(Abaxon)	Or. 0.25-0.5 mg 3 v/día	Tab. 0.25-0.5-1 mg.
Bromazepam (Lexotan)*	Or. 3-6 mg. 3 v/día	Grag. 1.5-3-6 mg.
Camazepam (Rivotril)*	Or. 10-20 mg. c/8 h.	Grag. 10-20 mg.
Clobazam (Frisium, Urbadán)*	Or. 10 mg. 3 x día	Comp. 10 mg.
Clordiazepóxido (Librium)	20-100 mg en 3 tomas I.V. 100 mg. c/vez	Cáp. 5-10-25 mg. Amp. 100 mg.
Clorazepato* (Tranxene, Anziopaz)	15 mg. c/6 h.	Cáp. 7.5-15 mg.
Diazepam* (Valium) (Paxate)	Or. 5-10 mg. c/12 h. I.M., I.V. 10 mg. c/vez	Tab. 2-5-10 mg. Amp. 10 mg.
Flurazepam (Dalmane)	Or. 15 mg. 3 v/día	Cáp. 15-30 mg.
Ketazolam (Anxom)(Ansietil)*	Or. 15-60 mg/día.	Cáp. 15-30 mg.
Lorazepam* (Ativán)	Or. 1-2 mg. c/12 h.	Tab. 0.5-1-2 mg.
Lormetazepam (Noctamid)	Or. 1 mg. en la noche	Comp. 0.5-1 mg.
Medazepam (Nobrium)	Or. 5-10 mg. c/12 h.	Cáp. 5-10 mg.
Midazolam (Hypnovel)(Dormicum)*	IV. 0.1-0.3 mg/kg. peso I.M. 5 mg.	Amp. 10 mg.
Oxazolam (Convertol)	Or. 10-20 mg. c/8 h.	Tab. 10-20 mg.
Oxazepam * (Serax, Adumbrán)	Or. 20-40 mg. c/8 h.	Cáp. 10-15-30 mg.
Prazepam (Equipax)*	Or. 10 mg. 3 v/día	Tab. 10 mg.
Temazepam (Normison)	Or. 15 mg. 3 v/día	Cáp. 15-30 mg.
Triazolam (Halción)	Or. 0.25 mg. 3 v/día	Tab. 0.25-0.5 mg.

*De venta en Ecuador.

actividad antihistamínica y a la supresión de la actividad de ciertas regiones subcorticales del sistema nervioso. Farmacológicamente tiene una actividad antimuscarínica.

Es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal y su respuesta clínica puede notarse a los 15 a 30 minutos después de la administración oral. Su metabolización se realiza en el hígado y sus metabolitos son excretados en las heces. Su vida media es de seis horas por lo cual su administración debe ser repartida en varias tomas al día (tres o cuatro).

Tiene acción relajante muscular, antiemética, antipruriginosa lo cual lo ha convertido en uno de los medicamentos más útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas con presentación de prurito. Como el mecanismo ansiolítico difiere de las benzodiazepinas, no se reporta dependencia, aunque existen muy pocos estudios que reporten uso crónico de hidroxicina. Los efectos colaterales más frecuentes son: sedación, mareo e hipotensión, que puede ser severa en pacientes ancianos. Otros efectos colaterales incluyen molestias gástricas, náusea, vómito, diarrea y estreñimiento. Debido al efecto anticolinérgico en algunos pacientes se puede presentar visión borrosa, boca seca y retención urinaria. Esta contraindicado en pacientes con alteración hepática.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

COOPER, S.J.: Possible endogenous basis for anxiety. TIPS, 6:313, 1985.

COSTA. E.: The Benzodiazepines. Raven Press, New York, 1983.

BUENO, J.A. et al.: Psicofarmacología Clínica, Salvat Editores SA. Cap. 8, pp 43. Barcelona, 1985.

DAVIDSON JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorders. J. Clin Psychiatry, 62: 46, 200.1

GTJNNAR M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. Annu Rev Psychol 58:145, 2007.

HAEFELY, W., MARTIN, J., and SCHOCH, P.: Novel anxiolitycs that act as parcial agonist at benzodiazepine receptors. TIPS, 11:452, 1990.

HARTFORD J et al. Duloxetina as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. Int Clin Psychoparmacol 22:167, 2007.

HAIG. J.H. and FEELY, M.: Tolerance to the anticonvulsivant effect of benzodiazepines. TIPS, 9:361, 1988.

FLEISCHHACKER, WW, BARNAS, B., and HACKENBERG, B.: Epidemiology of benzodiazepines dependence. Act Psychiatr Scand, 74:80, 1986.

HOLLISTER, L.E., GRENNBLATT, D.J. et al.: Benzodiazepines, current update. Psychosomatics, 21 (S3), 1980.

MARKS, T.: The benzodiazepines, second ed. MTP Press Limited, Boston, 1985.

MOHLER H et al. A new benzodiazepines pharmacology. J Pharmacol Exp Ther. 300:2, 2003.

OWEN, T.R., and TYRER, P.: Benzodiazpine dependence. A review of the evidence. Drugs, 25:385, 1983.

RAVARD, R., and DAWISH C.T.: Cholecystokinin and anxiety. TIPS 11:271, 1990.

ROBINSON, G.M., SELLERS, E.M.: Diazepam withdrawal seizures. Can Med. Assoc. J. 126:944, 1982.

RUDOLPH, U. et al.: $GABA_A$ receptor subtypes: disecting their pharmacologycal functions. TIPS, 22:188, 2001.

SARACENO, B., COEN, D. and TOGNONI, G.: Uso de los sicofármacos en la clínica. Organización Panamericana de la Salud. Cuaderno Técnico N° 32, 1990.

WEISBERG RB et al. Psychiatric treatment in primary care patients with anxiety disorders. Am J Psychiatry 164:276, 2007.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SCIENTIA OMNIBUS FUNDADA EN 1620 QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 71

ANESTÉSICOS LOCALES

Russel Mason
Edgar Samaniego Pontón

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales tienen una gran variedad de usos clínicos, en general se utilizan para la prevención y el tratamiento del dolor agudo y crónico, bloquean de forma reversible la propagación del potencial de acción en los terminales nerviosos. Aparte de su uso analgésico, los anestésicos tópicos tienen otros usos clínicos incluyendo vasoconstricción de la mucosa respiratoria y tratamiento de arritmias del corazón.

El origen de la anestesia local en la cultura occidental se remonta a 1860, cuando el químico Albert Niemannen, aislo cocaína de la planta de coca. Niemannen probó cocaína que le causó entumeciendo de su lengua. Mas adelante, en 1884 el otólogo Cari Koller descubrió que cocaína producía insensibilidad al dolor, durante procedimientos quirúrgicos. La necesidad de administrar anestésicos locales llevó al desarrollo de prilocaína, el primer anestésico local. Estos medicamentos han sido utilizados por más de 150 años, pero solamente en los últimos 20 años se ha establecido su mecanismo de acción

Los anestésicos locales modernos son más seguros que sus predecesores y tienen menos tendencia a causar efectos adversos. Para utilizar estos medicamentos en una manera efectiva y segura, se necesita entender la función de los nervios, la farmacología de los agentes utilizados y la patogénesis de su toxicidad.

FISIOLOGÍA DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA

Los impulsos nerviosos se conducen a lo largo de los nervios gracias al potencial de acción de la membrana celular generada por el movimiento de iones, en particular sodio y potasio. La distribución de iones determina la carga transmembranaria. Al cambiar la distribución de estos iones, cambia la polaridad de la célula lo cual resulta en un potencial de acción.

Los gradientes eléctricos y químicos transmembranarios son mantenidos a través de canales iónicos por los cuales transitan iones hacia y fuera de la célula. Hay 3 tipos de canales iónicos: **pasivos,** activos y voltaje dependientes. Los canales pasivos permiten el movimiento de iones a través de la membrana celular sin la necesidad de energía, fluyen sobre todo potasio y sodio. La membrana celular es más permeable al potasio que al sodio, esta diferencia en

la permeabilidad, resulta en un flujo pasivo de potasio fuera de la célula, en tanto que el sodio queda retenido dentro de la célula.

Los canales **activos** utilizan bombas iónicas como la de Na/K ATPasa, para transportar el sodio fuera de la célula e importar potasio en un radio de 3 iones de sodio por cada 2 iones de potasio transportados. El gradiente iónico determinado por un nivel extracelular elevado de sodio y una concentración intracelular elevada de potasio, genera un potencial eléctrico a través de la célula. Los canales activos mantienen el potencial de membrana gracias a bombas como la de Na/K ATPasa.

El tercer tipo de canal, es un canal de sodio **voltaje dependiente,** el transporte de iones por este canal depende del estado de conformación del canal que se abre o cierra de acuerdo a la diferencia del potencial eléctrico transmembranario.

Cada canal voltaje-dependiente esta formado por una subunidad, la cual forma un poro en la membrana celular, y una o dos subunidades β Cuando el nervio es estimulado, esta estructura se somete a una serie de cambios conformacionales que se pueden resumir en cuatro etapas: descanso, activación, inactivación y desactivación. Durante el descanso, la puerta exterior del canal está cerrada y la puerta interior queda abierta. Con la estimulación del nervio, la porción exterior se abre lo cual provoca un influjo de iones de sodio hacia la célula y el potencial celular se hace menos negativo. Si el potencial de membrana alcanza por lo menos -60 mV, los canales de sodio se abren masivamente, lo que provoca un potencial positivo de +20mV. El aumento del potencial de membrana genera más cambios conformacionales con el cierre del interior del canal de sodio, lo cual termina el ingreso de sodio.

La despolarización de una sección de la membrana resulta en una diferencia de potencial eléctrico en relación a las áreas adyacentes, diferencia que genera una corriente eléctrica, misma que propaga la despolarización eléctrica a lo largo del nervio.

La cinética del canal de sodio varía dependiendo del periodo de despolarización. Despolarización prolongada se encuentra en nervios de conducción lenta, como los de músculo esquelético. Los canales con repolarizacion corta, tienen una velocidad de conducción rápida.

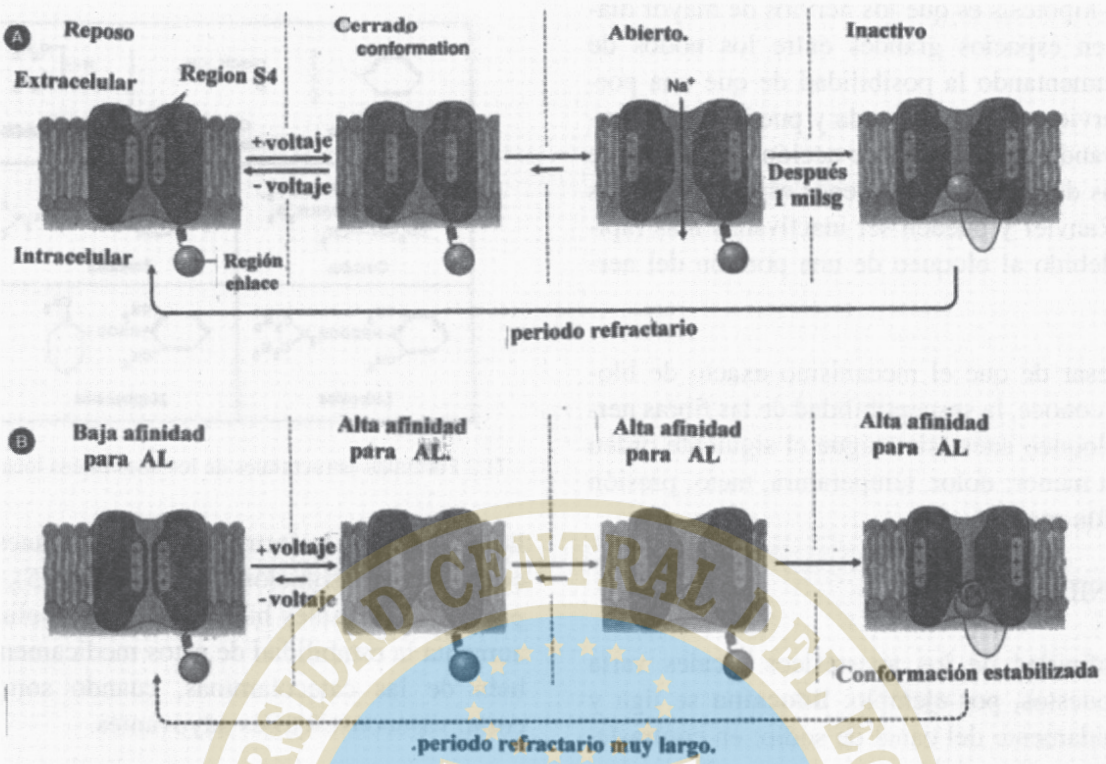
MECANISMO DE ACCIÓN

Los anestésicos locales interactúan con los canales voltaje dependientes bloqueando de manera reversible la generación y conducción de impulsos nerviosos; deben entrar a la célula por difusión a través de la membrana lipofílica para poder acceder a su sitio de acción. La difusión intracelular depende del tamaño molecular del anestésico, de su concentración y liposolubilidad.

Los anestésicos locales se conservan en una solución acida (pH entre 4-5), lo cual mantiene a la droga en forma ionizada. Cuando son inyectados en el tejido, el anestésico tiene que ser convertido de la forma ionizado a su forma neutral, lo que le permitirá cruzar la membrana celular lipofílica y entrar a la célula. La proporción del medicamento convertido depende de la diferencia de pH entre el anestésico y el tejido. Una vez dentro de la célula, el pH intracelular bajo transforma al anestésico a su forma ionizada inicial, lo que le permite interactuar con su sitio de acción y bloquear el receptor de sodio voltaje dependiente. Con el bloqueo de canales de sodio, el influjo de sodio se reduce, asi como la habilidad para despolarizar el nervio. Si suficientes canales de sodio se bloquean por la forma ionizada del anestésico local, la célula nerviosa pierde la habilidad de responder a estimulación por un tiempo limitado. Este bloqueo no cambia el potencial de descanso de la membrana, el cual no depende de los canales de sodio voltaje dependientes. (Figura 71.1)

Además de la interacción de la forma ionizada del anestésico local con el canal de sodio voltaje dependiente, la porción del anestésico no ionizada también interfiere con el potencial eléctrico de la membrana celular. La forma no ionizada tiene efectos físicos directos en la expansión de la bicapa lipídica, cambio que afecta a otros canales intramembranarios como los de: calcio, potasio y proteínas G. Esta interacción con los canales iónicos requiere una concentración bastante elevada dentro de la célula y estos efectos no cambian el potencial celular y no tienen tanta importancia como las interacciones con los canales de sodio voltaje dependientes.

No se necesita bloquear todo el nervio para interrumpir la propagación de señales nerviosas, nada mas, se necesita bloquear una pequeña porción del nervio para interrumpir la conducción nerviosa.



71.1 Diagrama explicativo de los canales de sodio y sus conformaciones funcionales. A. En reposo el canal está cerrado, cuando la membrana se despolariza los cambios en el campo eléctrico terminan abriendo el canal. Después de 1 milisegundo (tiempo que dura la apertura del canal) el canal se inactiva gracias al movimiento de la "región de enlace" que tapona en la parte intracelular al poro. El retorno a la condición de reposo ocurre cuando la membrana se repolariza. B. Obsérvese como los anestésicos locales (LA) se unen al receptor de canal sin cambiar los estados conformacionales pero impidiendo el flujo de sodio.(modificado de Schulman, J. 2007)

FACTORES QUE AFECTAN LA ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

CONFORMACIÓN DE LOS CANALES DE SODIO

La afinidad del anestésico por el canal voltaje dependiente de sodio varía con el estado conformacional del canal, este efecto se conoce como bloqueo estado dependiente. Los cambios conformacionales pueden ocultar o exponer los sitios de acción en los canales de sodio. En general, la afinidad es más elevada cuando el canal está abierto y disminuye cuando el canal está cerrado.

Si la frecuencia de estimulación del nervio es muy baja, aun concentraciones bajas del medicamento pueden producir cierto grado de bloqueo, lo cual se denomina bloqueo iónico. Al aumentar la frecuencia de estimulación, una mayor cantidad del anestésico accede al sito de acción lo que resulta en un nivel elevado de bloqueo, este fenómeno se conoce como **bloqueo dependiente de frecuencia.** Al disminuir la frecuencia de estimulación, el grado de bloqueo también disminuye.

EL NERVIO

Aunque existen diferencias individuales, en general, el grado de bloqueo está determinado por el diámetro del nervio, esto se conoce como **bloqueo diferencial.** Los nervios con un diámetro grande, como los del tacto, presión y transmisión motora; requieren concentraciones elevadas de anestésico, en comparación a los nervios de menor diámetro como los nervios que conducen las sensaciones dolorosas. En general, las fibras de los nervios autónomos, fibras de tipo C no mielinizadas (dolor) y pequeñas fibras nerviosas de tipo A mielinizadas (dolor y temperatura), se bloquean antes que las fibras de mayor diámetro, tipo A mielinizadas (tacto, presión y transmisión motora).

No es claro el mecanismo preciso de este fenómeno. La teoría inicial es que el diámetro de los nervios por si mismo determina la susceptibilidad al blo-

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

queo anestésico, pero disecciones de fibras nerviosas han demostrado que el grado de bloqueo, no tiene una correlación exacta con la concentración del anestésico y el tamaño del nervio.

Otra hipótesis es que los nervios de mayor diámetro tienen espacios grandes entre los nodos de Ranvier, aumentando la posibilidad de que una porción del nervio no sea bloqueada y pueda ser estimulada generando un potencial de acción. Las fibras de nervios más delgados tienen menor espacio entre los nodos de Ranvier y pueden ser inactivadas más rápidamente, debido al bloqueo de una porción del nervio.

A pesar de que el mecanismo exacto de bloqueo no se conoce, la susceptibilidad de las fibras nerviosas al bloqueo anestésico sigue el siguiente orden de mayor a menor: dolor, temperatura, tacto, presión y transmisión motora.

AFINIDAD

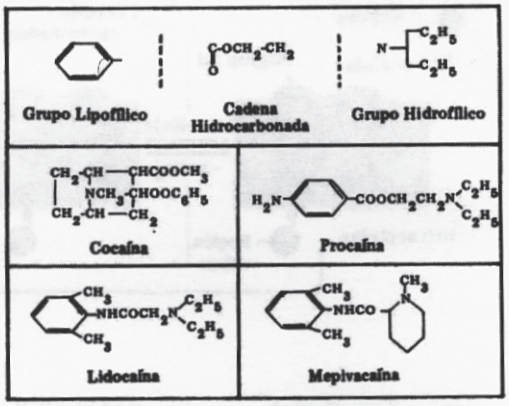
La afinidad de los anestésicos locales varía entre compuestos, por ejemplo: **lidocaína** se liga y desliga rápidamente del canal de sodio; en contraste, **bupivacaína** se liga rápidamente pero se desconecta más lentamente lo cual resulta en un tiempo prolongado de actividad. En la práctica clínica, estás diferencias no son tan importantes, pero tienen gran importancia con relación a efectos tóxicos. Tejidos especializados de conducción en el corazón y en sistema nervioso central, utilizan canales de sodio voltaje dependientes, los cuales pueden ser bloqueados por anestésicos locales.

CLASIFICACIÓN

Los anestésicos locales tienen una conformación química que consiste en un anillo aromático lipofílico conectado a un grupo amida hidrófilo. La mayoría de los anestésicos tienen una amina terciara. La estructura química se utiliza para clasificar a los anestésicos en dos grupos: esteres y amidas. Los **ésteres** incluyen: cocaína, procaína, cloroprocaína, tetracaína, y benzocaína. La toxicidad y reacciones alérgicas a los esteres limitan su uso clínico. Las **amidas** incluyen: lidocaína, bupivacaína, levobupivacaína, mepivacaína, etidocaína, prilocaína, ropivcaína y artacaína. (Fig. 71.2).

Propiedades físico-químicas.

Los anestésicos locales son bases débiles con una constante de disolución (pKa) entre 7.6-8.9. Por lo general, los ésteres tienen un pKa elevado en comparación al pKa de las amidas. Todos los



71.2 Fórmulas estructurales de los anestésicos locales

anestésicos son pocos solubles en agua en la forma no ionizada y requieren protonación y cambio a la forma ionizada para aumentar su solubilidad. Para mejorar la solubilidad e inducir la forma ionizada, los anestésicos se constituyen en soluciones acidas (pH 4-5), se utilizan por lo general sales hidroclóricas. La solución ácida aumenta la estabilidad de estos medicamentos y también de las catecolaminas, cuando son utilizadas como vasoconstrictores adyuvantes.

Cuando están en solución, los anestésicos existen en la forma catiónica cargada y también en forma de base neutral. El radio de estas formas varía según la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log [base/ácido]$$

Cambios en el pH del ambiente determinan la cantidad de fármaco ionizado y no ionizado, la mayoría de los anestésicos locales tienen un mayor pKa que el pKa fisiológico. Después de ser inyectados en el tejido, la mayor parte del anestésico se encuentra ionizada, lo cual resulta en una menor cantidad de medicamento capaz de ejercer bloqueo nervioso. Los agentes con un pKa menor o más cercano al pH fisiológico, están menos ionizados, lo cual resulta en una mayor proporción de medicamento en estado neutral y facilita su rápida entrada en la célula, el inicio de su acción es más rápido, pero la duración es más corta, debido a una rápida difusión. Los anestésicos locales con un pKa elevado entran al tejido nervioso más lentamente, pero producen un bloqueo más efectivo gracias a un tiempo prolongado de difusión. Una opción para aumentar la forma no ionizada es elevar el pH de la solución, pero elevaciones del pH disminuyen la estabilidad química de la solución y pueden precipitar el anestésico. Sin embargo, después de ser inyectados, el pH de la solución se equilibra rápidamente con el pH del tejido

lo cual genera la forma activa del medicamento. Los anestésicos son menos eficaces en tejidos con un pH bajo, como cuando hay inflamación o un absceso, en estas circunstancias, la fracción ionizada aumenta y la eticacia se reduce por la inhabilidad de entrar a las células y ejercer su acción.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Liposolubilidad. Determina la habilidad del anestésico para difundir a través de la membrana nerviosa y ejercer su acción y está determinada por la presencia de un grupo aromático y de cadenas hidrocarbonadas. Se puede cuantificar en el laboratorio el grado de liposolubilidad al medir la distribución del anestésico en las fases acuosa y no acuosa. La distribución entre las dos fases permite el cálculo del coeficiente de partición: anestésicos con un mayor coeficiente, es decir, mayor concentración en la fase no acuosa, son más potentes. En la práctica clínica, anestésicos locales con liposolubilidades elevadas, requieren menor concentración para lograr el mismo grado de bloqueo que agentes con poca liposolubilidad.

Unión a proteínas. Los anestésicos locales se unen a diferentes proteínas plasmáticas, la albúmina es una proteína abundante pero con poca afinidad de unión con los anestésicos locales; en contraste, la glicocoproteína α1 tiene una afinidad elevada pero menor concentración plasmática que la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas facilita la distribución del anestésico, pero la forma activa no requiere unión proteica. La unión a proteínas se ha correlacionado con la duración de acción de los anestésicos locales, pero otros factores tienen efectos significativos como la dosis administrada, la potencia del agente, el uso de vasoconstrictores, el flujo de sangre y el estado metabólico. El grado de unión a proteínas se afecta con malnutrición, el embarazo y el uso de contraceptivos orales; al contrario, la unión proteica aumenta con el trauma, cáncer, cirugía mayor, uremia e inflamación crónica.

Cuando los anestésicos de absorben sistémicamente, la unión a proteínas se satura y los niveles de medicamento libre en la sangre aumentan progresivamente. Esto puede resultar en niveles tóxicos de anestésico. Un pH plasmático bajo también causa disociación del anestésico de la proteína plasmática y resulta en una elevación en la concentración de anestésico libre en el plasma.

Flujo sanguíneo. La duración de acción del anestésico local se determina por el tiempo de contacto con el sitio de acción, flujos sanguíneos elevados determinan una distribución más rápida pero esto resulta en una duración de acción más corta. La mayoría de anestésicos locales tienen un efecto bifásico en los vasos sanguíneos: ocurre vasoconstricción con concentraciones bajas y vasodilatación con concentraciones elevadas. Las concentraciones utilizadas clínicamente son en general elevadas y exhiben efectos vasodilatadores; una excepción es la cocaína, la cual tiene únicamente efectos vasoconstrictores. Estos efectos son utilizados para prevenir sangrado con manipulación de las vías aéreas superiores. **Ropivicaína y bupivicaína** también exhiben efectos vasoconstrictores.

Para aumentar la duración de acción de los anestésicos locales, se utilizan medicamentos vasoconstrictores que disminuyen el flujo de sangre en el área de tratamiento, el medicamento utilizado con mayor frecuencia es la epinefrina. Los vasoconstrictores tienen dos funciones importantes: disminuyen la velocidad de absorción, con lo que el anestésico exhibe une duración de acción prologada, a la vez, disminuyen la velocidad de distribución sistémica, con lo cual los efectos tóxicos de los anestésicos disminuyen. El uso de vasoconstrictores tiene sus propios riesgos incluyendo necrosis del tejido local, retraso en la cicatrización de heridas y edema.

Distribución. Al administrar anestésicos locales por vía intravenosa, la distribución inicial se concentra en órganos con más perfusión como el cerebro, el corazón y los riñones. La distribución a los tejidos depende de muchos factores incluyendo pH, liposolubilidad, grado de unión a proteínas, afinidad por sitios de unión en el tejido y flujo de sangre.

Los anestésicos locales cruzan la placenta rápidamente por difusión, difusión que está determinada por varias propiedades: peso molecular, liposolubilidad, pKa, grado de unión a proteínas, diferencias en el pH sanguíneo fuera y dentro de la placenta y concentración proteica dentro de la placenta. Los esteres son hidrolizados en la sangre y la cantidad que cruza la placenta es más baja, las amidas varían en el grado de transferencia. No existe evidencia de excreción en la leche materna. (Tabla 71-I)

Metabolismo. Los ésteres son hidrolizados en el plasma por colinesterasas no específicas, un rápido metabolismo plasmático aumenta el nivel de seguridad del medicamento ya que los metabolitos de los ésteres son inactivos, aunque algunos metabolitos como el ácido para-aminobenzoico, pueden causar reacciones alérgicas. La cocaína es una excepción ya que se metaboliza en el hígado para luego ser eliminada por los riñones, se

Tabla 71-I

Propiedades de diferentes anestésicos locales.

Anestésico	Duración del efecto	Penetrac. tisular	Vida media (h)	Efectos adversos	Notas	Precauciones
Cocaína	Promedio	Buena	1	Efectos cardiovasculares y del CNS debidos al bloqueo en la recaptación de aminas	No se utiliza con frecuencia, únicamente como spray en el tracto respiratorio.	
Procaina	Corto	Pobre	1	Agitación, temblor, ocasionalmente convulsiones y paro respiratorio. Bradicardia, paro cardiaco y vasodilatacion con shock.	Fue el primer agente sintético. Actualmente no se utiliza.	Usar con precaución en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central como meningoencefalitis y deformidades de la columna espinal.
Lidocaina	Promedio	Buena	0.5- 2	Similar a la procaina, pero con menos efectos en el CNS. Se han reportado sabor metálico, tinitus, agitación y convulsiones.	El anestésico local de más uso. También se lo utiliza en la forma intravenosa para tratar arritmias ventriculares. Similar a la mepivacaina.	No utilizar lidocaína en áreas suplidas por arterias terminales como el pene, nariz, dedos y orejas.
Tetracaina	Prolongado	Moderada	1.5 - 3	Similar a la lidocaína.	Utilizada básicamente para anestesia espinal y corneal.	Utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiacas e hipertiroidismo.
Bupivacaina	Prolongado	Moderada	2 – 4	Similar a la lidocaína, pero con mas toxicidad cardiaca. Se han reportado paro cardiaco y arritmias ventriculares refractarias al tratamiento.	De gran uso debido al efecto prolongado. Ropivacaína es similar, pero con menor toxicidad cardiaca. El isomero levobupivacaina tiene menos efectos adversos.	Contraindicada en mujeres embarazadas, acidosis respiratoria e hipoxia.
Prilocaina	Promedio	Moderada	2	No tiene efecto vasodilatador. Puede provocar metahemoglobinemia.	Usado extensamente.	No se lo utiliza en anestesia obstétrica por el riesgo de metahemoglobinemia.

pueden encontrar metabolitos de cocaína en la orina 24-36 horas después de su administración.

Las amidas son más estables en el plasma y son metabolizadas por el hígado. Una fracción pequeña, menos del 5%, es eliminada por los riñones. Una porción grande de las amidas se concentra en los pulmones debido al menor pH en comparación con el plasma. Después de su absorción en los pulmones, el medicamento retorna a la circulación sistémica lentamente. En el hígado, las amidas son metabolizadas por un proceso que consiste en hidroxilación y N-dealkilación del ácido aminocarboxílico. Los metabolitos son excretados por los ríñones. La velocidad de metabolismo de las aminas varía de acuerdo al compuesto: prilocaína y etidocaína son metabolizadas más rápido, lidocaína y mepivicaína tienen una velocidad intermedia, ropivicaína y bupivicaína tienen un metabolismo lento. El metabolismo de prilocaína es tan rápido que aparte del hígado, se presume que también ocurre metabolismo pulmonar.

TOXICIDAD

Por lo general, los anestésicos locales son medicamentos seguros si son utilizados en una forma correcta, pero todos pueden causar toxicidad con niveles plasmáticos elevados. Las causas más comunes de toxicidad son dosis excesivas, absorción sanguínea rápida e inyecciones intravasculares accidentales. Los efectos adversos dependen de la toxicidad del agente, la dosis administrada, el sitio de administración, el grado de absorción sistémica, y de ciertas condiciones del paciente como: edad, comorbilidades y embarazo. Varios métodos son utilizados para evitar eventos adversos como una buena técnica al realizar la inyección, intervalo adecuado entre dosis, utilización de la dosis correcta, uso de un agente menos tóxico y adición de otros agentes para reducir la dosis requerida de anestésico.

En el sistema nervioso central. La toxicidad en este sistema resulta en daño al tejido neural y puede ocurrir por inyecciones directas o niveles plasmáticos elevados. Si los niveles plasmáticos incrementan lentamente, el SNC es el primer órgano en ser afectado. Inicialmente ocurren síntomas excitatorios, pero cuando la concentración plasmática sigue incrementándose, ocurre depresión nerviosa. Los síntomas pueden ocurrir en el siguiente orden: inquietud, vértigo, tinitus y dificultad en la acomodación visual; si la concentración aumenta, ocurren balbuceos y habla incoherente seguida de contracturas musculares de la cara y extremidades. En ocasiones ocurren convul

siones tónico-clónicas y en casos severos: colapso cardiaco y depresión respiratoria. Por lo general, el potencial tóxico se correlaciona con la potencia del anestésico, la dosis total y la fisiología del paciente. Bupivicaína es el anestésico más frecuentemente asociado con convulsiones.

El tratamiento de la toxicidad del SNC consiste en medidas de apoyo, ventilación pulmonar adecuada, administración de fluidos y medicamentos ionotrópicos, para mantener la presión sanguínea y perfusión sistémica. No existen antídotos específicos para contrarrestar la acción de los anestésicos locales.

Cardiaca. Ocurre generalmente después de la toxicidad del SNC, excepto cuando los niveles plasmáticos aumentan rápidamente, en estas ocasiones puede ocurrir primero toxicidad cardiaca. El sitio que se afecta primariamente en el corazón es el miocardio, el cual experimenta cambios en la excitabilidad eléctrica y disminución en la fuerza contráctil. Niveles tóxicos pueden provocar bloqueo cardiaco, bradicardia, hipotensión, ampliación del complejo QRS y arresto cardiaco. El bloqueo cardiaco depende de los niveles plasmáticos, y puede resultar en arritmias e infarto de miocardio. En algunos casos, niveles sistémicos relativamente bajos han provocado colapso cardiovascular. La cocaína es una excepción ya que inhibe la recaptación de norepinefrina y provoca taquicarcia, vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

El tratamiento de la toxicidad cardiaca debe incluir administración de fluidos, asistencia ventilatoria con oxígeno y mantenimiento de la presión sanguínea con medicamentos adrenérgicos. Antiarrítmicos como la amiodarona pueden ser utilizados. Nueva evidencia ha demostrado que la administración de emulsiones lipídicas y clonidina tienen un papel en el tratamiento de la toxicidad por anestésicos. Arresto cardiaco secundario a la administración de bupivicaína y etidocaína puede ser refractario al tratamiento.

Toxicidad local. Ocurre por la inyección directa en el tejido, se puede manifestar con inflamación y necrosis tisular; fibrosis y contractura local pueden ocurrir como complicaciones a largo plazo.

Otros efectos menos frecuentes y particulares a determinados anestésicos son: irritabilidad de las mucosas con cocaína y metahemoglobinemia con grandes dosis de prilocaina, debido a la producción de un metabolito tóxico.

Alergia. Una de las primeras reacciones alérgicas reportadas, fue dermatitis por contacto en un dentista que usaba frecuentemente anestésicos locales. Las reacciones alérgicas se manifiestan con dermatitis o ataques de asma típicos, por lo general, la causa con los esteres es la presencia del metabolito: ácido para-aminobenzoico; este ácido también se encuentra en algunos productos como cosméticos y algunos preservativos de alimentos, de modo que muchos pacientes pueden tener reacciones alérgicas con la primera exposición a los esteres, debido a una reacción alérgica cruzada.

Las amidas no tienen los mismos metabolitos y por esta razón una reacción alérgica a un éster no implica una alergia cruzada con amidas. Se estima que menos del 1 % de todas las reacciones adversas a estos medicamentos se deben a reacciones alérgicas. Los anestésicos locales tienen un tamaño demasiado pequeño para causar una reacción alérgica, pero unidos a proteínas plasmáticas que funcionan como haptenos, adquieren propiedades antigénicas. Soluciones de estos medicamentos tienen preservativos y vasoconstrictores, los cuales pueden también provocar reacciones alérgicas.

Muchos reportes de alergia a anestésicos locales ocurren durante procedimientos dentales; sin embargo, estas reacciones “alérgicas”, son en la mayoría de los casos reacciones vasovagales en pacientes nerviosos. En otras ocasiones, la reacción alérgica puede ser atribuida a la epinefrina, presente en la solución y administrada en forma intravascular.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones se pueden dividir en dos categorías: farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas ocurren con cambios en la absorción, distribución y metabolismo de un medicamento por la administración adicional de otro medicamento. Las interacciones farmacodinámicas afectan el efecto farmacológico debido a interacciones en receptores específicos. La mayoría de las interacciones farmacológicas con anestésicos locales son de tipo farmacocinético.

La cimetidina reduce el metabolismo de los anestésicos en un 25-30%, pero otros medicamentos de la misma familia como famotidina y ranitidina, no tienen la misma interacción. Medicamentos inductores e inhibidores del metabolismo hepático como la fenitoína y los azoles, pueden afectar el metabolismo de los anestésicos locales. Una interacción única de

los anestésicos locales es la interacción entre bupivicaína y mepivacaína, la bupivacaína inhibe la habilidad de mepivacaína para unirse a proteínas, lo cual resulta en niveles elevados en el plasma.

INDICACIONES CLÍNICAS

Los anestésicos locales pueden aplicarse usando las siguientes técnicas:

Anestesia tópica. Se la utiliza mediante la aplicación de sales acuosas o suspensiones poco solubles a nivel de las mucosas como conjuntivas, nariz, boca, árbol traqueobronquial, esófago, aparato genitourinario y recto. Los agentes típicamente utilizados incluyen tetracaína, lidocaína y cocaína. La cocaína produce vasoconstricción y se la utiliza para minimizar sangrando en procedimientos de nariz, boca y oídos. Se puede producir un nivel de vasoconstricción similar con otros agentes con la adición de vasoconstrictores como la fenilefrina.

El máximo efecto se alcanza entre 2-5 minutos después de la aplicación de cocaína y lidocaína, los efectos duran alrededor de 30-45 minutos: la bupivacaína toma más tiempo en alcanzar efecto pico, entre 3-8 minutos, pero la anestesia dura más tiempo, entre 30-60 minutos.

Con la aplicación tópica, los efectos son superficiales y no se extienden a tejidos profundos. Sin embargo, los anestésicos pueden ser absorbidos y alcanzar distribución sistémica con aplicaciones tópicas elevadas. De alcanzar concentraciones altas, se pueden observar efectos tóxicos.

Una mezcla de las bases cristalizadas de lidocaína y prilocaína conocida como EMLA puede ser aplicada en la piel bajo un vendaje oclusivo. Los dos anestésicos se mezclan en cantidades iguales y forman una solución no acuosa que tiene fácil difusión. Con esta forma de aplicación se puede lograr un efecto anestésico que alcanza al menos 3 cm de profundidad. Las indicaciones de esta preparación incluyen debridación de heridas, inserción de catéteres intravenosos, anestesia tópica para tratamiento de úlceras, entre otros. Es también utilizada con fines cosméticos como en la industria del talco.

Anestesia por infiltración local. Consiste en la inyección del anestésico directamente en el tejido, puede ser superficial en la piel o profunda hasta los órganos. La epinefrina (5 mcg/mL) se utiliza para prolongar la duración de acción y para disminuir la distribución sistémica del anestésico; sin embargo, se debe tener precaución con el uso de la epinefrina en tejidos irrigados por arterias terminales por la posibilidad de provocar isquemia y aun necrosis. Los anestésicos mas usados son la lidocaína, procaína y bupivacaína. Las dosis máximas sin la adición de epinefrina son 4.5 mg/kg de lidocaína, 7 mg/kg de procaína y 2 mg/kg de bupivacaína. Con la adición de la epinefrina es posible aumentar la dosis máxima en un 30%, se recomienda utilizar soluciones a la temperatura del cuerpo para disminuir el malestar del paciente.

La infiltración local es generalmente utilizada antes de realizar procedimientos quirúrgicos pequeños. La desventaja es la aplicación de volúmenes grandes de anestésico en áreas pequeñas, con mayores volúmenes hay más riesgo de toxicidad.

Bloqueo de campo. Consiste en la inyección subcutánea del anestésico local con la finalidad de interrumpir la transmisión nerviosa proximal al sitio a ser anestesiado, técnica utilizada cuando la infiltración local no es apropiada. Es útil para escalpes, intervenciones en la pared abdominal anterior y extremidades inferiores. Las concentraciones anestésicas son similares a las descritas en la técnica por infiltración.

Técnica tumescente. Es utilizada para producir anestesia en áreas de tejido adiposo, es muy utilizada en liposucción, transplantación de cabello y reconstrucción facial. Consiste en la irrigación de tejido adiposo con volúmenes grandes de solución diluida en lidocaína (0.05-0.2%) con epinefrina (1:1,000,000). Comúnmente se utiliza bicarbonato de sodio (1 mEq/100mL de solución anestésica) para neutralizar la solución. Volúmenes grandes de hasta 55 mg/kg, han sido utilizados con esta forma de administración. (Tabla 71-II).

Bloqueo nervioso. Consiste en el bloqueo de nervios específicos o de plexos nerviosos para provocar anestesia en grandes áreas anatómicas con una pequeña cantidad de anestésico local. La inyección anestésica directa sobre el nervio puede provocar daños permanentes, en general se procura inyectar unos 2-3 cm alrededor del nervio. Existen cuatro determinantes para el bloqueo: la concentración y volumen del medicamento, la proximidad al nervio, la ionización del fármaco y la duración de la anestesia. La duración del bloqueo depende de las características físicas del agente anestésico, y puede ser de duración corta (20-45 minutos) como la procaína, acción

Tabla 71-II
Diferentes presentaciones de los anestésicos locales.

NOMBRE	DOSIS	PREPARADOS
Clorhidrato de cocaína	5 mg cada vez (mucosas)	Amp. 1- 10%
Clorhidrato de procaína (Novocaína)	1% infiltración 2% troncular	Amp. 1% -10 ml Amp. 2% - 5 ml
Clorhidrato de tetracaína (Pontocaína)	0.5% - 12 mg espinal 2% tópica 20 mg (max)	Amp. 0.5%+5% glucosa 2.4 ml. hiperbática Amp. 0.5% 3 ml isobárica
Clorhidrato de lidocaína (Xilocaína)	4% mucosas 0.5 = 1% infiltración 300 mg (max) 1- 1.5% troncular 500 mg (max) 2% = 500 mg (max) epidural 1% = 100 mg espinal 0.25- 0.5% IV regional	 Jalea y aerosol Fcos. 1-2% 50 ml Amp. 5%2 ml Parches 5%
Oxetazaína (Mucaína)	20 mg 4 veces/ día oral	Tab. 5 mg Gel 0.2%
Butambeno (Butesin)	1% piel	Pomada 1%
Bupivacaína (Marcaina)	0.25% infiltración (max) 225 g 0.25 - 0.5% troncular (max) 225 mg 0.25 - 0.5% analgesia obstétrica 0.5% = 225 mg (max) epidural 0.5% = 20 mg espinal	Fco. 5% 20 ml Amp. 0.5% 3 ml
Prilocaína (Citanest)	0.5- 1% infiltración 0.25 - 0.5% IV regional 1.5 - 2% troncular 500 mg (max) 2% = 400 mg epidural 5% = 100 mg espinal	 Amp. 5% 2 ml Amp 1-2-3%
Benzocaína (Americaína)	Tópica c/4-6 horas	Crema 2-5-10%
Dibucaína (Dermica, Nupercaína)	Tópica 3 veces al día 0.25-0.5% = 10 mg espinal hiperbárica 0.00067% = 10 mg espinal hipobárica	 Crema 2% Sol. 0.5-0.1%
Mepivacaína (Scandicaína, Carbocaína)	0.5 - 1% infiltración 1- 1.5% troncal 500 mg (max) 1.5- 2% 0300 mg epidural 4% = 100 mg espinal	 Amp. 1-2%/ ml Amp 4% 2ml
Etidocaína (Duranest)	0.5% infiltración 1- 1.5% = 400 mg epidural	Sol. 0.25 - 0.5 - 1%
Ciclometicaina (Surfacaína)	Tópico 3 veces al día 1 supositorio c/8 horas	Crema, ungüento, gotas 0.5- 1% Sup. 10 mg
Cloroprocaína (Nesacaína)	0.5- 1% infiltración 2- 3% troncular y epidural 100 mg (max)	Fcos. 1- 2% /30 ml Fcos. 3%30 ml.
Diperodon (Ditane)	1% tópico	Ungüento 30 g.
Levobupivacaína	0,5%, 0,75% epidural	

intermedia (60-120 minutos) como lidocaína y mepivacaína, y acción prolongado (400-450 minutos) como ropivacaína, bupivacaína y tetracaína.

Anestesia regional intravenosa. Consiste en la inyección de una solución de anestésico local en la vena de una extremidad con la aplicación de un torniquete, para provocar anestesia regional. Con esta forma de administración, se bloquea el retorno venoso de la extremidad Para prevenir toxicidad sistémica y evitar niveles plasmáticos elevados, el torniquete debe permanecer colocado por al menos 30 minutos después de la administración del anestésico. Esta forma de administración requiere un monitoreo constante del paciente debido al riesgo de efectos tóxicos, se logra la anestesia completa de la extremidad en 5-10 minutos. Se utilizan generalmente 40-50 mL de lidocaína (0.5%) sin epinefrina, con una dosis máxima

de 4 mg/kg. Esta forma de administración se limita a las extremidades, es común en cirugías de la mano y el brazo.

Anestesia y analgesia epidural y raquídea. La anestesia epidural consiste en la inyección del agente anestésico a nivel del espacio epidural en tanto que en la anestesia espinal, raquídea o subaracnoidea, se administra a nivel lumbar por debajo de la terminación de la médula espinal. Las diferencias radican en que para la vía epidural se utilizan volúmenes grandes (generalmente 15-20 ce) de solución y bajas concentraciones de anestésico, en tanto que para la vía intratecal se utilizan altas concentraciones de anestésico con pequeños volúmenes (2-3 ce).

La introducción de catéteres en estos espacios, permitió la administración continua de anestesia epidural e intratecal. Se administran agentes anestésicos a bajas concentraciones para alivio del dolor postoperatorio y de cáncer. También se utiliza la administración continua para tratar dolor crónico en pacientes con dolor debilitante.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Bernards C, Hadzic A, Suresh S, Neal J. Regional Anesthesia in Anesthetized or Heavily Sedated Patients. Reg Anesth Pain Med 2008; 33(5):449-460

Borgeat A. Regional Anesthesia, Intraneural Injection, and Nerve Injury. Anesthesiology 2006; 105(4):647-648

Butterworth J, Strichartz G. Molecular Mechanisms of Local Anesthesia: A Review. Anesthesiology 1990; 72:711-734

Catterall W, Mackie K. Local Anestetics. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. llth ed. New York: McGraw-Hill; 2006:369-386

Chan S, Karmakar M, Chui P. Local Anaesthesia Outside the Operating Room. HKMJ 2002; 8(2): 106-108

Harmatz A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. Surg Clin N Am 2009; 89:587-598

Heavner J. Local Anesthetics. Current Opinión in Anaesthesiology 2007; 20:336-342

Hogan Q. Pathophysiology of Peripheral Nerve Injury During Regional Anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2008; 33(5):435-441

Jackson T, McLure H. Pharmacology of Local Anesthetics. Ophthalmol Clin N Am 2006; 19:155-161

McCleane G. Topical Analgesic Agents. Clin Geriatr Med 2008; 24:299-312

McLure H, Rubin A. Review of Local Anaesthetic Agents. Minerva Anestesiol 2005; 71:59-74

Naguib M, Magboul M, Samarkandi A, Attia M. Adverse Effects and Drug Interactions Associated with Local and Regional Anaesthesia. Drug Safety 1998; 18(4):221-250

Strichartz G. Novel Ideas of Local Anaesthetic Actions on Various Icón Channels to Ameliorate Postoperative Pain. British Journal of Anaesthesia 2008; 101(l):45-47

White J, Durieux M. Clinical Pharmacology of Local Anesthetics. Anesthesiology Clin N Am 2005; 23:73-84

CAPÍTULO 72

FÁRMACOS QUE PRODUCEN BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de estas sustancias está precedido de una historia atractiva: la sustancia primigenia del grupo llamada curare ha sido utilizada desde tiempos inmemoriales por nuestros indígenas de las cuencas del Amazonas y Orinoco embadurnando las puntas de las flechas para cazar animales salvajes que hacen su sustento diario, la preparación del extracto de las plantas -hoy agrupadas bajo el nombre de Chondodedrum tomentosum- sigue siendo patrimonio de los médicos-brujos de la tribu quienes lo guardan en tres tipos de recipientes que han dado lugar a clasificar al curare en tres grupos: **tubo**-*curare, si se guarda en tubos de caña o de bambú,* **pote**-*curare cuando se guarda en vasijas de barro y* **calabaza**-*curare si se almacena en calabaza.*

Alexander von Humboldt llevó las plantas a Europa y las entregó a varios centros de investigación para que se averigüe cuál era el principio activo y cómo producían parálisis muscular y muerte en los animales.

Sólo en 1865 mediante un ingenioso experimento realizado por Claudio Bernardse conoció que el curare actuaba directamente en la fibra muscular. Este científico francés tomó una rana, disecó el nervio ciático para dejarlo libre y anudó toda la pata trasera para impedir que por ella circule sangre, conectando el nervio con un estimulador eléctrico; al inyectar curare en el saco linfático observó que había parálisis muscular total excepto en la pata ligada, pero la estimulación eléctrica del ciático producía contracción, en cambio la estimulación del ciático no ligado no producía contracción; por último, la estimulación del nervio ciático de la pata indemne daba por vía refleja respuestas en la extremidad ligada. En suma: el curare actuaba a nivel periférico.

En 1935 King estableció la estructura química de tu-bocurarinay en 1948 Paton y Zaimis iniciaron la síntesis de varios compuestos del metonio iniciando la era de los nuevos bloqueantes neuromusculares hoy en amplio uso para intervenciones quirúrgicas.

INTERFERENCIAS FARMACOLÓGICAS QUE PRODUCEN BLOQUEO NEUROMUSCULAR

La revisión previa sobre transmisión neurohumoral y colinérgica en la sección II, tomo I favorecerá la comprensión de este capítulo.

Existen varias posibilidades para interferir farmacológicamente la transmisión y propagación del impulso nervioso hacia la fibra muscular:

a) Bloqueo de la propagación del potencial de acción del nervio motor: tetrodotoxina, batrachotoxina,.

b) Inhibición de la síntesis de acetilcolina: hemicolinio

c) Bloqueo de la liberación de acetilcolina desde el terminal nervioso: toxina botulínica, toxina tetánica, aminoglucósidos.

d) Bloqueo de los receptores nicotínicos postsinápticos: curare, succinilcolina.

e) Bloqueo de la propagación del potencial de acción del músculo: dantroleno, quinina. (Ver Fig. 72-1).

Las sustancias de los grupos a y b al momento tienen interés toxicológico y ninguna utilidad terapéutica, por lo tanto nos referimos a los dos últimos grupos. **La toxina botulínica** produce parálisis flácida que dura 2-3 meses, se usa en el tratamiento del blefaroespasmo, espasmos regionales, y estrabismo mediante inyección parenteral en el espesor de los músculos afectados, como efectos indeseables produce ptosis, lagrimeo o formación de anticuerpos. Se vende con el nombre comercial de **Botox.**

BLOQUEO DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

Las sustancias que deprimen la actividad nicotínica muscular, se dividen en relación con el mecanismo electrobioquímico que interfieren, en dos grupos:

a) Bloqueadores no despolarizantes o competitivos:

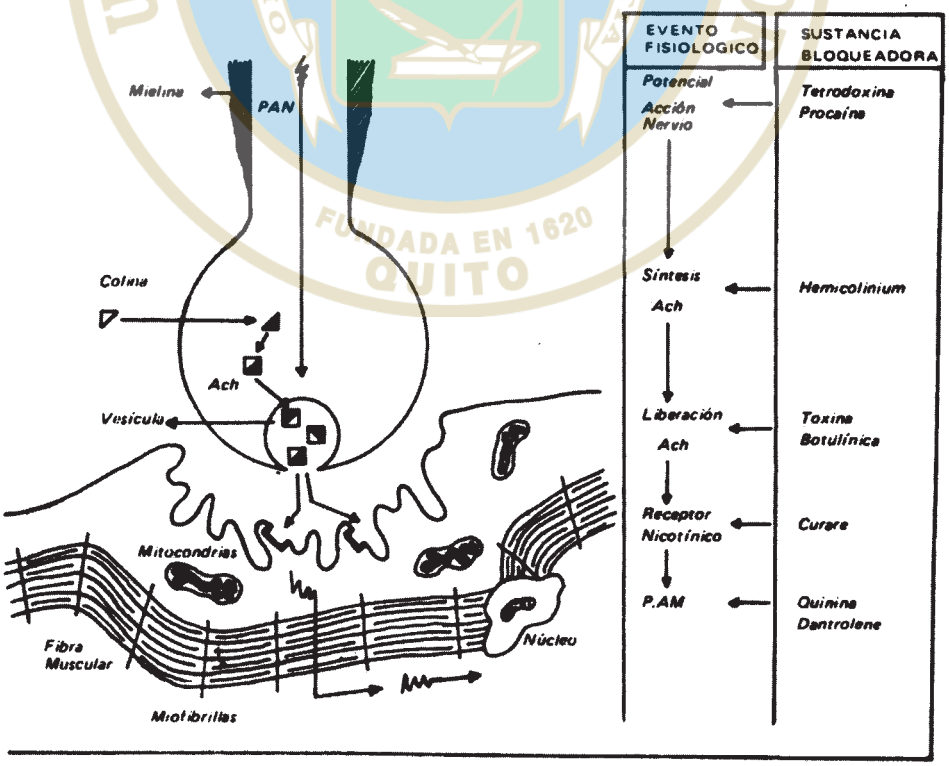
Alcuronio	Mivacurio
Atracurio	Pancuronio
Ropacurio	Rocuronio
Galamina	Tubocurarina
Metocurina	Vecuronio (Fig. 72.2)

b) Bloqueadores despolarizantes:

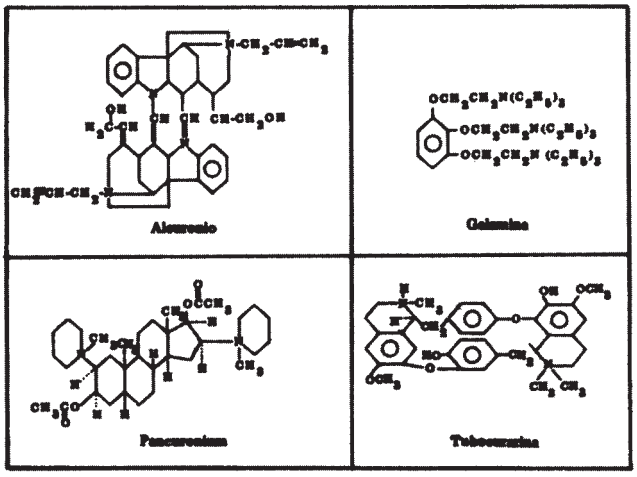
- Decametonio
- Succinilcolina o suxametonio. (Fig. 72. 3)

Mecanismo de acción

Las drogas bloqueadoras de tipo competitivo ocupan los mismos receptores que la acetilcolina e impiden que el neurotransmisor liberado desde el nervio motor despolarice la membrana muscular inhibiendo la



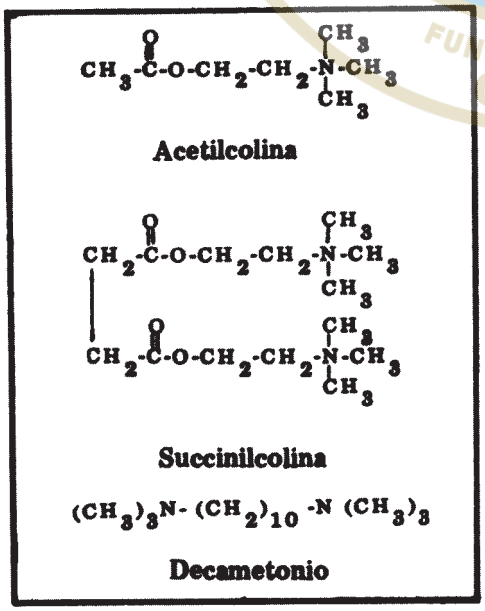
72.1 Interferencias farmacológicas y niveles de actividad en la placa motora.



72.2 Fármacos competitivos que bloquean la placa motora

producción del potencial de placa terminal, sin embargo, la fibra muscular mantiene su capacidad de responder a la estimulación eléctrica. Como se trata de un típico fenómeno de antagonismo competitivo, si se aumentan farmacológicamente las moléculas del agonista, se revierte el bloqueo; ello se consigue administrando un inhibidor de colinesterasa (prostigmina) que al impedir la destrucción del neurotransmisor colinérgico facilita su acumulación intrasináptica hasta desplazar al curare de la unión reversible que mantiene con el receptor nicotínico. Estas sustancias también bloquean los receptores nicotínicos presinápticos e inhiben la liberación de acetilcolina.

Las drogas bloqueadoras de tipo despolarizante actúan inicialmente del mismo modo que la acetilcolina, esto es, despolarizan la membrana muscular pero la despolarización es persistente evitando su repolarización, durante la cual se producen fasciculaciones musculares, especialmente en tronco y abdomen A esta fase le sigue la parálisis muscular flácida, durante la cual, las membranas no responden a impulsos adicionales o presencia de acetilcolina liberada desde el terminal nervioso. Este es el bloqueo de **fase** I o bloqueo despolarizante durante el cual los inhibidores de colinesterasa no invierten, potencian la parálisis, y no existe el fenómeno de potenciación postetánica.



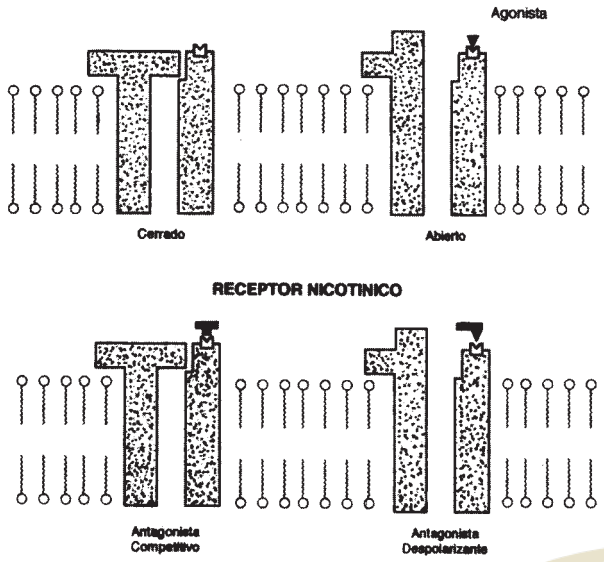
72.3 Estrucutura química de bloqueadores despolarizantes y acetilcolina

Como este tipo de bloqueadores no son afectados por la colinesterasa permanecen activos estimulando el receptor nicotínico, este, por efecto de los estímulos repetitivos pierde progresivamente su capacidad de respuesta y el músculo deja de ser excitable; es el bloqueo de **fase II** o bloqueo no despolarizante, cuyo mecanismo sigue siendo desconocido. Igual efecto se consigue con la propia acetilcolina si ella , por acción de los anticolinesterásicos, alcanza elevada y duradera concentración en la placa motriz. (Fig. 72.4)

Propiedades farmacológicas

A la debilidad inicial le sigue la parálisis muscular que se inicia con los músculos inervados por los pares craneales y es así como los primeros en relajarse son los del cuello; luego se produce la relajación de los músculos del tronco; posteriormente avanza a los músculos respiratorios, diafragma, suspendiéndose como es lógico, la respiración. Pero en este caso, el fenómeno es periférico y no existe interferencia con el centro de la respiración. En intoxicaciones por curare y cuando la respiración se suspende, hay que acudir a la respiración artificial para salvar al paciente. Este efecto es antagonizado por los inhibidores de la colinesterasa, tipo neostigmina según el mecanismo descrito anteriormente. En cambio, el efecto es potencializado por los antibióticos aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina, etc.). La relajación muscular aparece a los 5 minutos luego de la administración IV y dura unos 40 minutos, excepto con succinilcolina con la cual el efecto es inmediato y dura sólo 2 minutos; pero puede prolongarse la acción de la succinilcolina por administración de hexaflurenio que inhibe a la seudocolinesterasa del plasma e impide la destrucción de succinilcolina.

Sobre el sistema nervioso central, carecen de efectos ya que los compuestos de amonio cuaternario no atraviesan la barrera hematoencefálica. El paciente puede llegar a la parálisis total de sus músculos pero sigue lúcido; no habla porque no puede mover la lengua o los labios.



72.4 Representación gráfica del mecanismo bloqueador de drogas competitivas y despolarizantes, en el canal de sodio

El curare ejerce moderados efectos neurovegetativos, bloquea relativamente poco a la fibra lisa, paraliza los ganglios autonómicos pero no afecta las sinapsis nerviosas centrales. Estos bloqueadores son liberadores de histamina desde los mastocitos, a ello seguramente se deben la vasodilatación y el broncoespasmo que producen, con disminución de la presión arterial. Pancuronio y galamina causan taquicardia por bloqueo vagal. La tubocurarina también produce liberación de heparina desde los mastocitos aumentando el tiempo de retracción del coágulo. (Tabla 72.I)

Absorción, destino y excreción

Estas sustancias se absorben mal por el tubo digestivo, de modo que pueden ingerirse cantidades enormes sin peligro de intoxicación, así se explica que los indios amazónicos consuman sin problemas la carne de animales muertos con curare. Los bloqueadores competitivos son degradados en el hígado,exepto atracurio que se somete a la llamada degradación de Hoffman , esto es, se inactiva en el mismo plasma a pH y temperatura normales dando lugar a la formación de laudanosina, un metabolito de tipo convulsivante; en tanto la succinilcolina es hidrolizada por la colineste-rasa inespecífica que se encuentra en el plasma, de ahí su tiempo de acción demasiado corto; sin embargo, en algunos pacientes con déficit congénito de la enzima, puede presentarse apnea prolongada y aun la muerte. Los metabolitos de todas las sustancias se eliminan por vía renal. La tubocurarina se metaboliza parcialmente en el hígado, la succinilcolina es hidrolizada en el plasma, pero ningún bloqueante neuromuscular es afectado en su lugar de acción. Como se manifestó anteriormente los compuestos de amonio cuaternario no atraviesan la barrera hematoencefálica y solo difícilmente la placenta.

Usos clínicos

El uso fundamental consiste en relajar la musculatura esquelética durante la anestesia quirúrgica para dar comodidad al cirujano durante el curso de la intervención; suele utilizarse para realizar algunos procedimientos ortopédicos, laringoscopía, broncoscopía, etc. Más raramente para tratar el tétanos, las convulsiones por electrochoque o por fármacos estimulantes del SNC. Ver dosis en tabla 72.II.

INTOXICACIÓN

Las reacciones adversas se pueden controlar si se presentan: apnea prolongada, hipotensión por bloqueo ganglionar y liberación de histamina, mialgias postanestesia sobre todo con succinilcolina. La intoxicación obedece casi siempre a dos razones: dosis

TABLA 72 - I
Efectos vegetativos de los bloqueadores neuromusculares

BLOQUEADOR	GANGLIOS AUTONOMOS	CORAZON: RECEPTOR MUSCARINICO	LIBERACION DE HISTAMINA
Atracurio	ninguno	ninguno	ligera
Galamina	ninguno	bloqueador potente	ninguno
Pancuronio	ninguno	bloqueador moderado	ninguno
Pipecuronio	ninguno	ninguno	ninguno
Alcuronio	ninguno	ninguno	ligera
Succinilcolina	estimulante	estimulante	ligera
Tubocurarina	bloqueador	ninguno	moderado
Vecuronio	ninguno	ninguno	ninguno

elevadas o uso indebido, se denuncia por parálisis respiratoria que deberá atenderse mediante respiración artificial. En el caso de los bloqueadores competitivos, puede acelerarse la recuperación del paciente mediante la administración de neostigmina y adrenalina. Una reacción idiosincrática grave es la **hipertermia maligna** que puede presentarse por el uso combinado de succinilcolina con halotano, isofluorano, sevofluorano; está caracterizada por gran rigidez muscular, acidosis metabólica, taquicardia y enorme producción de calor, cede parcialmente a la administración de dantroleno, enfriamiento, oxigenación y control de la acidosis, es producida por una descarga excesiva de Ca++ desde el retículo sarcoplásmico. Si en el curso de la anestesia con los fármacos citados, se produce espasmo de los maséteros que dificulta o impide la intubación endotraqueal, se interpreta como signo premonitorio de la hipertermia maligna.Es un trastorno de mutación genética con carácter autosómico dominante.

Interacciones

Los anestésicos generales y particularmente el éter aumentan el efecto paralizante de estas sustancias lo mismo que los antibióticos aminoglucósidos como estreptomicina o gentamicina; tetraciclinas, lincomicina, clindamicina.

La adrenalina, noradrenalina, prostigmina, edrofonio, tienen acción antagónica con los bloqueadores competitivos pero pueden potenciar el efecto de los despolarizantres especialmente en la fase I.

DANTROLENO (Dantrium)

Antes que un bloqueador neuromuscular es un relajante de acción periférica que no afecta los reflejos polisinápticos pero disminuye la cantidad de calcio liberada desde el retículo sarcoplásmico en forma que desacopla el proceso muscular de excitación-contracción. El recurso que pone en marcha el dantroleno lo hace útil en el tratamiento de espasmos con motoneurona lesionada, en niños con espasticidad asociada a

TABLA 72- II
Agentes que producen bloqueo neuromuscular

NOMBRE GENERICO	DOSIS**	FORMAS FARMACEUTICAS
Alcuronio (Alloferin)	15mg. I.V.	Amp. 5 mg/ml/2ml.
Atracurio (Tracrium)	0.05-0.5 mg/kg. I.V.	Amp. 10 mg/ml/5 y 10 ml.
Decametonio (Syncurine)	1-5 mg I.V.	Fco. Amp, 10 ml - 10 mg
Doxacurio (Neuromax)	I.V. 0.05 mg/Kg	Amp. 1mg/ml/5ml.
Fazadinio (Fazadon)	0.5-1 mg/kg. I.V.	Amp. 15 mg/ml/5 ml.
Galamina* (Flaxedil)	I.V. mg/kg	Amp. de 10 ml = 200 mg.
Mivacurio (Mivacron)	I.V. 0.15-0.20 mg/kg /5-30 seg	Amp. 2 mg/ml/5 ml.
Metocurina (Metubina)	I.V. 0.1-0.3 mg/kg	Fco. Amp. 40 mg/20 ml.
Pancuronio* (Pavulon)	I.V. 100 mcg/kg	Amp. 2 mg/ml/2 y 5 ml.
Rocuronio (Zemuron)	Induc. 0.6 mg/kg Mant. 0.1 mg/kg	Amp. 50 y 100 mg.
Succinilcolina* (Quelicín)	I.V. 0.3-1.5 mg/kg	Amp. 5ml = 100 mg. Amp. de 10 ml = 500 mg.
Tubocuranina (Tubarine)	I.V. 0.2-0.5 mg/kg.	Fco. Amp. de 3 mg/ml/10 y 20 ml.
Vecuronio (Norcuron)	0.05-0.1 mg/kg por vez I.V.	Amp. 2 mg/ml/5 ml. Amp. 4 mg

parálisis cerebral y para tratar sintomáticamente la hipertermia maligna.

El fármaco se absorbe por vía digestiva en forma lenta e incompleta, la vida media alcanza 9 horas, es extensamente metablizado en el hígado y uno de sus metabolitos conserva actividad farmacológica.

El dantroleno tiene un potencial efecto hepatotó-xico que llega a ser fatal en el 0.5% de sujetos tratados, ello exige determinaciones periódicas de SGOT y SGPT que alertarán sobre la suspensión del tratamiento. De otro lado, se produce debilidad muscular con somnolencia y fatiga reduciendo su utilidad en pacientes ambulatorios, sobre todo en aquellos que como los conductores de vehículos exigen adecuada coordinación muscular en el desempeño de su tarea.

Se observa euforia, diarrea, prurito, rash cutáneo, ictericia. Se ha detectado con poder carcinogénico en algunos animales.

Está indicado en el tratamiento de pacientes parapléjicos o hemipléjicos, parálisis cerebral espástica, esclerosis múltiple, hipertermia maligna. Sin embargo, la hepatotoxidad que causa, obliga a restringir su uso y aplicarlo sólo en casos seleccionados.

Se administra en dosis iniciales para adultos de 25 mg al día para ir aumentando cada 7 días hasta un máximo de 800 mg/día. Se expenden en cápsulas de 25,50, 75 y 100 mg y suspensión de 5 mg/ml.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BADIA, A., y BAÑOS, J.: Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares. En: Farmacología Humana, Flórez, J. (ed). Cuarta edición, Ed. Masson, Barcelona, 2003.

BEVAN, DR. Newer neuromuscular blocking agentes. Pharmacol Toxicol. 74:3, 1994.

BOWMAN, WC. Pharmacology of neuromuscular function. 2ª. Ed. Londres, John Wright, 1990.

FELDMAN, SA., and FAUVEL, N. Oncet of neuromuscular block. In Applied neuromuscular Pharmacology. Oxford University Press, pp 69, 1994.

JURXAT-ROTH, K., McCARTHY, T., and LEHMANN-HERN, F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. Muscle Nerve, 23:4, 2000.

LEE, C, and KATZ, RL. Neuromuscular pharmacology. Clinical update and comentary. Br. J. Anaesth. 52:173, 1980.

MATHER, LE., and CHANG, DHT.Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. Is there a safer choice? Drugs, 61:332, 2001.

MILLER, RD., and SAVARESE, JJ. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonists. In: Anesthesia, Miller, RD (ed.). Churchill Livingstone, 1985.

CAPÍTULO 73

DROGAS QUE RETARDAN LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Frank Weilbauer
Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La terapéutica anticoagulante y antiplaquetaria es utilizada en la profilaxis y en el tratamiento de trombos arteriales y venosos. Las indicaciones y los efectos de algunos anticoagulantes están bastante bien definidos, tras una experiencia superior a los 50 años. Sin embargo, se trata de un capítulo que se encuentra en un estado de evolución permanente, ya que las numerosas investigaciones tienden a perfeccionar las drogas utilizadas, a buscar nuevos anticoagulantes y antiplaquetarios, y a mejorar su forma de administración y de control. Es evidente que las trombosis ocupan un lugar muy importante entre las causas de morbilidad y mortalidad humanas. En el presente capítulo vamos a discutir los antiplaquetarios, que pertenecen a este grupo de drogas aunque no retarden la coagulación de la sangre, luego las heparinas y los anticoagulantes orales.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

El uso de drogas que inhiben la función de las plaquetas, se basa en el papel importante que estas desempeñan en la formación de los trombos, a través de su adhesión, activación y agregación.

El efecto antitrombótico de los antiplaquetarios se hace por diversos mecanismos: inhibición del tromboxano A2 plaquetario, bloqueo de la activación de las plaquetas por el adenosindifosfato (ADP), inhibición de la glicoproteína I o de las glicoproteínas IIb/IIIa, y probablemente otros, aún no esclarecidos.

Esta diversidad farmacológica determina que sea difícil predecir su eficacia clínica en base a estudios in vitro de la función plaquetaria o a modelos experimentales de trombosis en animales. Mas bien, habrá que determinarla en estudios clínicos adecuadamente diseñados, de los cuales se han presentado un gran número en los últimos años. En general, los antiplaquetarios tienen cuatro indicaciones: el tratamiento de las trombosis arteriales, la profilaxis de las trombosis arteriales, la profilaxis de las trombosis venosas, y la prevención de trombosis en casos de trombocitosis esencial (exceso de plaquetas por un problema mieloproliferativo).

Discutiremos a continuación los más utilizados en la actualidad:aspirina, y clopidogrel, y mencionaremos otros recientes (tabla 73.I)

TABLA 73-I

Principales drogas antiplaquetarias

DROGA	DOSIS	EFECTO	INDICACION
Aspirina*	81-100 mg/d	Inhibe cicloxigenasa Plaquetaria	Prevención trombosis
Ticlopidina* (Ticlid)	250 mg bid	Inhibe agregación Por ADP	Angina inestable,enfermedad isquémica cereb-vasc.
Clopidogrel (Plavix)(Ateplax)*	75 mg/ d	Idem ticlopidina	Idem ticlopidina
Prasugrel (Effient)	Inicial 60 mg Manten.5-10mg	Antagonista P_2Y	Síndrome coronario agudo
Abciximab (Reopro)	0.125 mg/ kg/mit	Bloquea receptor α_{IIb} B_3	Prevención infartos
Eptifibatide (Integrilin)	135-180 ug/kg	Bloquea agregación Plaquetaria	Angina inestable,angioplastia coronaria
Tirofiban (Agrastat)*	Infusión50 mcg/ml por minuto	Inhibidor del $\alpha_{IIb}B_3$	Angina inestable,infarto de miocardio

*Disponible en Ecuador

ASPIRINA

Efectos farmacológicos

La aspirina retarda la aparición de trombosis arteriales por disminuir el crecimiento y la complicación de las placas ateroescleróticas y sus consecuencias (trombosis y oclusión). Protege la permeabilidad de los transplantes venosos coronarios y de las angioplastias coronarias percutáneas. Un efecto similar se observa en la enfermedad cerebrovascular ateroesclerótica. Todos estos son efectos anti-trombóticos debidos a la inhibición de la agregación plaquetaria. (Ver Cap. 43).

Mecanismo de acción

La aspirina inhibe irreversiblemente la enzima ciclo-oxigenasa, (COX-1) la cual, en la plaqueta, convierte al ácido araquidónico en tromboxano A2 (inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor). A dosis más altas de aspirina también se inhibe la formación de prostaciclina (PGI2, que inhibe la agregación y provoca vasodilatación) a nivel del endotelio vascular. El efecto anti-trombótico, por tanto, está relacionado con la inactivación de la ciclooxigenasa plaquetaria, mientras que la supresión de la prostaciclina, podría dar lugar a un efecto antagónico al anterior. Variaciones genéticas de la COX-1 podrían dar lugar a resistencia a la aspirina.

Farmacocinética

La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y en el intestino delgado alto, obteniéndose niveles plasmáticos máximos en 15 a 20 min. A pesar de que su vida media en el plasma es únicamente de 15 a 20 min., el efecto inhibitorio sobre las plaquetas persiste mientras estas circulen (8-10 días). Debido a que las plaquetas carecen de DNA y RNA no pueden regenerar la COX, en cambio en el endotelio las células si pueden sintetizar nuevas moléculas de cox, de modo que el efecto en el endotelio es más corto. También se afectan las plaquetas que se encuentran en formación en los megacariocitos.

Efectos secundarios

Están relacionados con la dosis. Cuando se dan 900 mg al día o más, se observa una incidencia apreciable de dolor epigástrico, acidez, náusea, estreñimiento y pérdida oculta de sangre por el tubo digestivo. A dosis de 100 mg/día estas manifestaciones ocurren con una frecuencia menor o no ocurren. Además se las puede reducir con inhibidores de los receptores H2, con inhibidores de la bomba de protones o con

antiácidos. La aspirina no causa una tendencia generalizada al sangrado, excepto en personas con enfermedades hemorrágicas o que reciben anticoagulantes.

Usos clínicos

La aspirina se recomienda actualmente en cinco grupos de afecciones vasculares:

1) Enfermedad cerebrovascular: reduce la frecuencia de los ataques isquémicos transitorios, de las trombosis y de la muerte. La administración diaria de 81 mg tras un accidente cerebrovascular reduce las complicaciones ("prevención secundaria")
2) Enfermedad cardíaca isquémica: reduce la frecuencia de infarto del miocardio y de muerte cardíaca en pacientes con angina inestable; probablemente reduce el riesgo de reinfarto y de muerte vascular cuando se la usa después de un infarto del miocardio.
3) Injertos aortocoronarios de vena safena: el ácido acetilsalicílico es eficaz para retardar o evitar la oclusión de estos transplantes vasculares.
4) En fibrilación auricular: conjuntamente con anticoagulantes orales disminuye la frecuencia de trombos en las válvulas cardiacas.
5) En la enfermedad oclusiva vascular de extremidades inferiores reduce la oclusión arterial.

Existe evidencia de que aspirina no previene el infarto de miocardio en las mujeres.

Contraindicaciones e interacciones

No debe usarse en pacientes con trastornos hemostáticos congénitos o adquiridos, incluyendo trombocitopenias. Su asociación a anticoagulantes cumarínicos es peligrosa, pues potencializa su efecto. Siempre debe tenerse en cuenta su efecto irritante de la mucosa gástrica, particularmente en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o gastritis. No conviene su uso en asmáticos.

Dosis, preparados y vías de administración

La administración por vía oral, preferentemente después de una comida, de 81 a 100 mg de aspirina, tiene eficacia antitrombótica. La administración de más de 100 mg no es eficaz.

TICLOPIDINA

Es un antiagregante más potente que aspirina, derivado de la tienopiridina, que inhibe la activación de las plaquetas por el adenosin difosfato. Posiblemente bloquea la interacción de las plaquetas con el factor de von Willebrand y con el fibrinógeno, inactiva los receptores plaquetarios P2Y que están acoplados a la inhibición de adenilato ciclasa vía por la cual disminuye cAMP mermando la actividad de la PKC. Inhibe la agregación in vitro de las plaquetas por difosfato de adenosina, colágeno, epinefrina, acido araquidónico y trombina. Prolonga el tiempo de hemorragia. Su efecto se manifiesta únicamente a 48 horas después de la administración, el máximo efecto se consigue en 8-10 días y persiste también varios días después de su suspensión. Recientemente se ha descrito que reduce el nivel del fibrinógeno y que aún puede tener cierto efecto trombolítico.

En pacientes con ataques isquémicos transitorios, la administración oral de ticlopidina (250 mg dos veces diarias) fue superior a la aspirina en prevenir la trombosis y la muerte. También fue eficaz en la prevención de recaídas después de un episodio tromboembólico del SNC. Sus efectos en la enfermedad isquémica cardíaca fueron investigados en un estudio multicéntrico italiano, encontrándose un efecto positivo de protección en pacientes con angina inestable y combinada con aspirina previene la trombosis por stent. La ocasional producción de neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplástica han limitado su uso.

CLOPIDOGREL y Prasugrel

Son tambien derivados de la tienopiridina más potentes que ticlopidina que inhiben la adhesión de las plaquetas bloqueando en forma irreversible el receptor P_2Y_{12}ADP. Provocan menor número de reacciones secundarias, son prodorgas que se activan por el citocromo P_{450} hepático, prolongan el tiempo de hemorragia.

Farmacocinética

Se absorben rápidamente tras su administración oral y se metabolizan en el hígado a metabolitos activos. Menos del 5% se elimina sin modificación por la orina. La metabolización hepática ocurre por enzimas del citocromo P-450, el cual presenta polimorfismos en alrededor del 30% de la población investigada. En esas personas existe una reducción relativa de la exposición plasmática al metabolito activo del clopidogrel y una menor eficacia del medicamento,

que se traduce finalmente en un aumento del número de infartos del miocardio y de ACV, en comparación con las personas que no son portadoras de este polimorfismo.

Efectos secundarios

Ocurren sangrados serios en un 2% de los pacientes. Ocasionalmente hay trombocitopenia o pancitopenia.Prasugrel se presenta en tabletas de 10 y 30mg. (Tabla 73.I)

Aplicación Clínica

El clopidogrel se presenta en tabletas de 75 mg, y esa es la dosis diaria de mantenimiento. Se recomienda una dosis de carga inicial de 300 mg, cuando es importante una iniciación rápida del efecto. Prasugrel se presenta en tabletas de 10 y 30 mg (Tab. 73.I)

Su eficacia en la prevención de ACV, infarto del miocardio o muerte vascular, es levemente superior a la de la aspirina.

No se recomienda administrarlo junto con anticoagulantes, ya que aumenta el riesgo de sangrados. Su administración después de infartos del miocardio demostró una utilidad significativa por reducción en la muerte temprana, reinfarto o ACV. (Fig. 73.1)

INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa

Estos medicamentos, genéricamente denominados desintegrinas (el receptor inhibido por estos pertenece al grupo de las integrinas) son antagonistas del receptor plaquetario GPIIb/IIIa que es fundamental para la agregación plaquetaria. Tres inhibidores de este tipo, de administración parenteral, han sido estudiados intensamente: **abciximab, eptifibatide y tirofiban.** Solo tirofiban está disponible en nuestro medio.

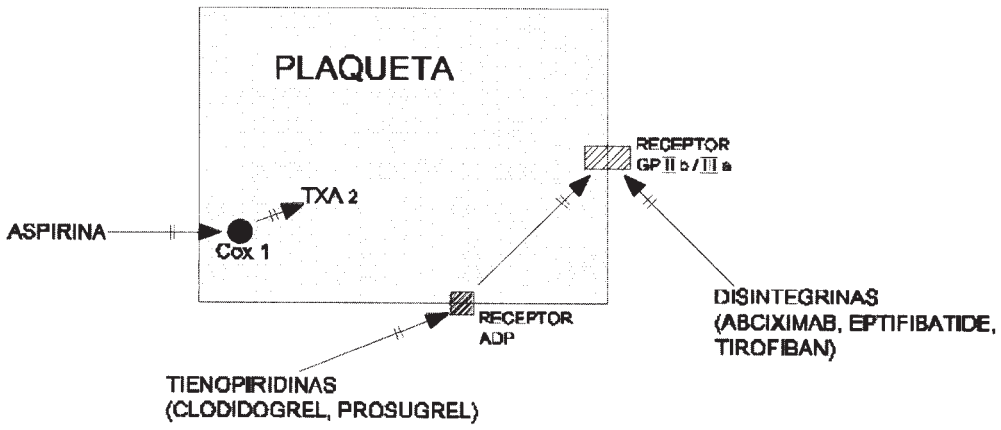
Abciximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de la glicoproteína IIb/IIIa en forma irreversible con una $t_{1/2}$ de desintegración entre 18-24 horas Tirofiban y eptifibatide son antagonistas reversibles de modo que cuando se produce con hemorragias secundarias, el uso de suplementos plaquetarios frescos solo sirve para que estas moléculas tengan más receptores para unirse y complicar la hemorragia, no así con abxicimab que al causar hemorragia y parar su administración, las plaquetas frescas detienen la hemorragia. Estos tres fármacos están indicados en intervenciones coronarias percutáneas de alto riesgo.

HEPARINA

La heparina es el anticoagulante más poderoso utilizado en la actualidad, y, tras unos 50 años de uso, tiene un lugar importante en la lista de medicamentos de eficacia terapéutica comprobada.

Propiedades físico-químicas

La heparina, aislada por primera vez en 1916 por McLean estudiante de 2o año de medicina en el hospital John Hopkins, del hígado del perro, es una sustancia formada por cadenas largas de mucopolisacáridos, sin cadenas laterales, en las cuales alternan los sacáridos ácido uránico y D-glucosamina. La heparina pertenece a un grupo de compuestos de carga negativa denominados glicosaminoglicanos, con un peso molecular de 4 a 30 kDa que se almacenan en gránulos secretorios de los mastocitos.



73.1 Sitio de acción de fármacos antiplaquetarios

Mecanismo de Acción

Esta heparina actualmente denominada "heparina no fraccionada" (HNF) contiene pentasacáridos que se unen y activan a la antitrombina III potencializando su efecto e inactivando el factor de coagulación Xa. También se han desarrollado heparinas de bajo peso molecular (ver más adelante) y los denominados "heparinoides" de origen semisintético, en los cuales se mezclan pequeñas cantidades de heparina con otros glicosaminoglicanos.

El efecto de la heparina dependerá, por tanto, de la disponibilidad de AT-III, cuyo nivel debe ser superior al 60% de su nivel normal para una eficacia completa. Varias condiciones conducen a la disminución del nivel de AT-III (Tabla 73-11).

El efecto clínico de la heparina se valora por medio del tiempo de trombina, el cual se prolonga manifiestamente por cantidades muy pequeñas de heparina (0.01 unidad por ml), mientras que el tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) o el de recalcificación son menos sensibles (se duplican aproximadamente con dosis terapéuticas, es decir 0.2 a 0.3 unidades/ml de sangre). El tiempo de protrombina (TP) se altera aún menos.

TABLA 73-II
Condiciones que conducen a la disminución de la concentración de AT-III en el plasma

- Coagulación intravascular
- Cirrosis hepática
- Síndrome nefrótico
- Anticonceptivos orales
- Pre-eclampsia
- Administración de L-asparaginasa
- Administración de heparina

La actividad plasmática de la heparina depende de los siguientes factores:

1. Dosis.
2. vía de administración (IV o SC).
3. origen de la heparina (mucosa o pulmón).
4. sal sódica o calcica.
5. peso molecular alto o bajo, y
6. concentración plasmática de AT-III.

Farmacocinética

La vida media plasmática de la heparina tras inyección IV es de unos 90 minutos, dependiendo de la dosis y de factores propios del paciente.

Las sales calcicas son recomendadas para la administración subcutánea, porque dan niveles plasmáticos más bajos que las sales sódicas (aunque no se ha demostrado que den menos complicaciones hemorrágicas). La mayoría de las heparinas actuales son obtenidas de mucosa intestinal. Tienen la ventaja de poseer una mayor actividad contra el factor Xa.

Gran parte de la heparina administrada se reabsorbe por el endotelio vascular, y esta fracción ligada al endotelio parece tener mayor importancia en la prevención de las trombosis.

Usos clínicos

Son tres: 1) en dosis baja, por vía subcutánea, para la profilaxis de trombosis venosas; 2) en la dosis común, por vía intravenosa, para el tratamiento de tromboembolismo, y 3) como un anticoagulante general para mantener la fluidez de la sangre en la circulación extracorpórea (máquina corazón-pulmón, diálisis renal, etc.), y en cirugía vascular. Se ha podido establecer el alto grado de eficacia de dosis bajas de heparina por vía subcutánea para la profilaxis de las trombosis venosas profundas y de la embolia pulmonar después de cirugía, pero para estas indicaciones se prefiere ahora la heparina de bajo peso molecular, por su biodisponibilidad y su vida media biológica más prolongadas, así como un efecto anti-factor-Xa más intenso. La administración intravenosa tiene la ventaja de una acción inmediata. Se la utiliza preferentemente para el tratamiento de eventos tromboembólicos.

Contraindicaciones

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa o enfermedades hemorrágicas activas, a excepción de aquellas producidas por coagulación intravascular. No conviene su uso intravenoso si no se dispone de la posibilidad de realizar un control adecuado de laboratorio. En ese caso es preferible la vía subcutánea, que no requiere de control.

Interacciones

Si se administran anticoagulantes orales simultáneamente, se debe obtener la muestra de sangre para el control a no menos de 5 horas de la última dosis de heparina intravenosa o a 24 horas de la última

dosis subcutánea. La asociación con medicamentos antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.

El efecto anticoagulante de la heparina puede ser inhibido parcialmente por digitálicos, tetraciclinas, nicotina y antihistamínicos.

Efectos indeseables

La complicación principal es el sangrado, particularmente a nivel del tubo digestivo o de las vías urinarias, donde a veces sangran lesiones pre-existentes. Ocasionalmente ocurre el sangrado a nivel de suprarrenales, de ovario (cuerpo lúteo) o del retroperitóneo.

A veces se presenta irritación local (eritema, dolor, hematoma, y aun ulceración) en el sitio de la inyección subcutánea. Se han descrito reacciones generalizadas de hipersensibilidad: escalofrío, fiebre, urticaria, asma, rinitis, lagrimeo, náusea, vómito y shock.

No es rara la trombocitopenia causada por la heparina. Se debe a un anticuerpo que se liga a la heparina que está adherida a la superficie de las plaquetas, dando lugar a un complejo inmune. Estos eventos producen trombocitopenia y además activación de las plaquetas, que puede conducir a procesos trombóticos, a veces graves.

La trombocitopenia ocurre a los pocos días de iniciada la terapia anticoagulante en un 5.5% de pacientes que reciben heparina bovina y en el 1% de aquellos que reciben heparina de origen porcino. Se recomienda, por tanto, un contaje diario de plaquetas en los enfermos heparinizados. Reducciones del 30% se consideran significativas y deben provocar la suspensión de la administración.

Dosis, preparados y vías de administración

En general, la heparina se administra a la dosis de 20 a 30.000 U por 24 h., dando un nivel plasmático de 1 a 2 U/ml, más de lo necesario. Por vía subcutánea se dan de 5 a 10.000 U cada 6 a 12 horas produciendo un nivel plasmático de 0.01 a 0.1 U/ml. La inyección debe hacerse con una aguja muy delgada (24 o 25), en la grasa de la pared abdominal anterior, o en otro sitio con abundante tejido subcutáneo (tabla 73-III).

La administración por infusión continua se mantiene en general, por 5 a 7 días, la subcutánea de 3 a 5 días. La primera se controla por medio del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), de tal manera que se obtenga una prolongación de *1 1/2* a *2 1/2* veces el control normal.

En la infusión intravenosa se recomienda una dosis de carga inicial de 75 U/Kg de peso y luego se continúa con 10 a 25 U/Kg/hora, según el paciente y la situación clínica.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

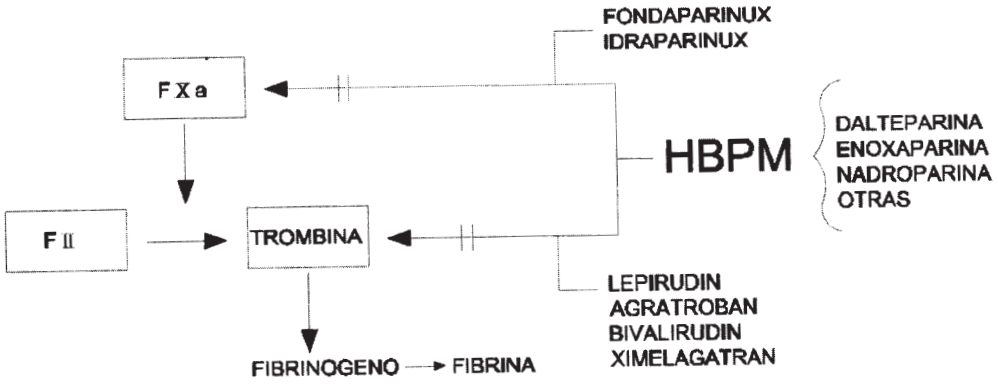
Enoxaparina, (Clexane), ampollas prellenadas de 20, 40, 60 y 80 mg; **Nadroparina,** (Fraxiparina), ampollas de 30, 40 y 60 mg. "TX" para trombosis.
Dalteparina , (Fragmin) ampollas prellenadas de 2.500 y 5.000 U. en 0.2 mi.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos de la heparina, producidas por un proceso de depolimerización, que da lugar a un peso molecular promedio de unos 5 kDa.

Estos productos ejercen su efecto también a través de la activación de la antitrombina III (en la literatura reciente llamada solamente "antitrombina"), ligándose a esta por medio de un pentasacárido presente en su estructura, con lo que se multiplica unas

TABLA 73-III
Administración de las heparinas

INDICACION	VIA DE ADMINISTRACION	FRECUENCIA	DOSIS
Profilaxis de trombosis	S.C. intragrasa	c/ 24 h	0.5 mg/Kg (enoxaparina) 7500 U/d. (nadroparina)
Tromboembolismo venoso	Infusión continua		5000 U bolo y 20-30000 U/24 h (heparina)
Tromboembolismo venoso	S.C. intragrasa	c/ 12 h	0.5 mg/Kg (enoxaparina) 90 U/Kg.



73.2 Mecanismo de acción de HBPM

1000 veces su efecto inhibidor de la trombina y del factor Xa. (Fig. 73.2)

La diferencia principal entre la heparina y las HBPM está en una mayor actividad de estas últimas contra el factor Xa, importante en la producción de trombosis.

Farmacocinética

Las HBPM tienen una respuesta anticoagulante más predecible que la heparina, así como una mayor biodisponibilidad y una vida media plasmática 2 a 4 veces más prolongada (de 3 a 6 horas tras inyección subcutánea).

El efecto inhibitorio del factor Xa persiste por más tiempo que el de inhibición de la trombina.

Las HBPM se ligan menos que la heparina a las proteínas plasmáticas, a las células endoteliales y a los macrófagos. Por eso su efecto es más predecible, lo que hace que no sea necesario su control de laboratorio, excepto en casos de insuficiencia renal y posiblemente en aquellos pacientes con un peso menor a 50 Kg o superior a 80 Kg.

Las HBPM ocasionan menos sangrados que la heparina no fraccionada, por tres motivos: 1) inhiben menos a las plaquetas, 2) no aumentan la permeabilidad microvascular, y 3) producen una menor interferencia de la interacción entre las plaquetas y la pared vascular.

Utilidad clínica

Las HPM son seguras y eficaces en la prevención y el tratamiento de tromboembolismos venosos. Han sido usadas eficazmente en la angina inestable y en las trombosis cerebrales agudas.

Dosis

Se administran por vía subcutánea una o dos veces en el día. La dosis varía algo con el preparado, pero generalmente es de alrededor de 100 U/Kg de peso dos veces diarias, para el tratamiento de trombosis, y de la mitad de esta dosis, aproximadamente, para la prevención de complicaciones trombóticas. En el caso de la enoxaparina, dosificada en miligramos, se darían de 0.75 a 1.25 mg/Kg, asimismo 1 ó 2 veces al día. (Tabla 73.III)

Efectos secundarios

Son básicamente iguales a los de la heparina no fraccionada. La trombocitopenia ocurre con menor frecuencia. No cruza la placenta, por lo cual es de elección en las embarazadas.

El antídoto de las heparinas es el **sulfato de protamina** (solución al 1%), que se usa en casos de sangrados provocados por el anticoagulante. Cada miligramo de protamina neutraliza unas 100 U de heparina. No se deben administrar más de 50 mg de protamina en 10 minutos. Puede haber hipotensión y reacciones anafilactoides.

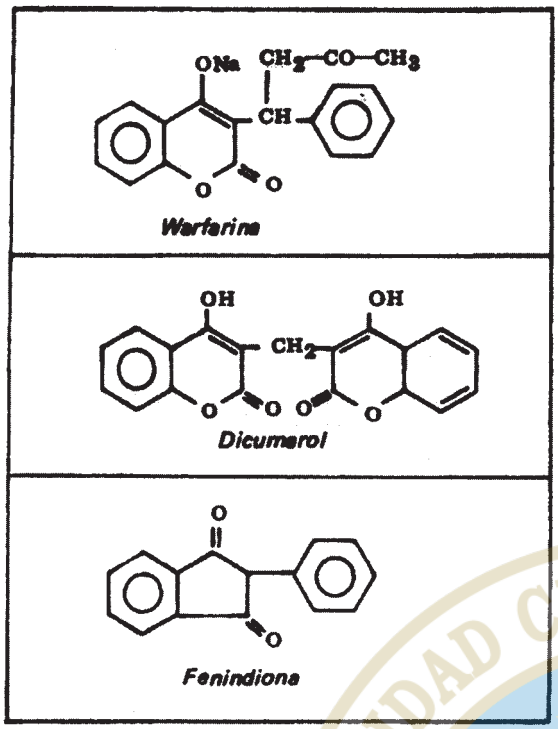
SUSTITUTIVOS DE HEPARINA

Pueden considerarse en función de su mecanismo de acción, dos grupos:

a. Inhibidores de trombina: Lepirudin, divaluridin, bivalaridin, argatrobán, dabigatrán, y;

b. Inhibidores del factor Xa: Ximelagatrán, fondaparinux.

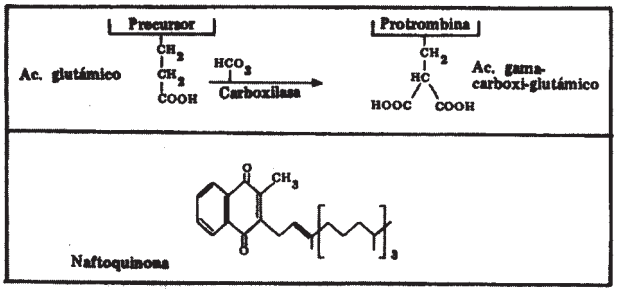
Las sustancias del primer grupo son inhibidores altamente específicos de la trombina, de acción



73.3 Estructura molecular de drogas que alteran la coagulación sanguínea.

reversible; puesto que ella facilita la conversión de fibrinógeno a fibrina durante la cascada de la coagulación, su inhibición previene la formación de trombos. Tienen distribución en el volumen extracelular, eliminación cinética de orden 1, ligadura a las plasmaproteína entre 50-60%, se metabolizan en hígado ya por hidrólisis como por conjugación con glucuronato. Son de administración endovenosa, de uso como anticoagulante en pacientes con trombocitopenia asociada al uso de heparina o bien, generadas por enfermedades tromboembólicas. Dabigatrán se indica para reducir el riesgo de embolismo en pacientes con fibrilación ventricular Durante el uso clínico debe protegerse al enfermo de hemorragias sistémicas que se expresan como epistaxis, hematuria o hematomas en diferentes localizaciones; en más de una oportunidad asoman reacciones alérgicas a nivel de piel. El control de estas sustancia para evitar toxicidad se hace mediante monitoreo con aPTT.

En el segundo grupo, la sustancia de mayor uso es fondaparinux, inhibidor sintético y específico del factor Xa, a cuyo nivel interrumpe la cascada de la coagulación, inhibiendo la formación de trombina y la instalación del trombo, pero no inactiva a la trombina ni tiene actividad fibrinolítica. Es una droga útil para prevenir accidentes tromboembólicos en cirugía ortopédica de rodilla y cadera y puede asociarse a otros similares en embolismo pulmonar.



73.4 Fórmula estructural de naptoquinona y reacción de carboxilación de la vitamina K.

Luego de administración SC la absorción es completa con biodisponibilidad absoluta de 100% y unión a la antitrombina en 95%. Como ocurre con fármacos similares la reacción adversa a cuidar son hemorragias sistémicas y además puede producir anemia, púrpura, hipotensión, rash cutáneo, náusa, vómito o constipación- Tabla 73-V.

ANTICOAGULANTES ORALES

En la segunda década del siglo XX se desarrolló una enfermedad hemorrágica en el ganado en Canadá. Su investigación condujo a la descripción de la llamada enfermedad del trébol dulce, debida a la bishidroxicumarina generada en esa planta bajo condiciones inadecuadas de secado. Pronto se supo que esa sustancia disminuía el nivel de protrombina en la sangre, y en los años 40s ya se hacían los primeros ensayos en el hombre. Numerosos derivados de cumarina fueron obtenidos por síntesis, y su uso clínico se generalizó ampliamente. Más tarde se

TABLA 73-IV
Drogas que modifican la acción de los cumarínicos

POTENCIALIZAN		INHIBEN
alopurinol	indometacina	barbitúricos
ácido mefenámico	isoniacida	colestiramina
amiodarona	ketoconazol	corticosteroides
anabólicos	metronidazol	diclorfenazona
antidepresivos tricíclicos	omeprazol	espironolactona
cimetidina	piroxicam	estrógenos
clofibrato	probenecid	glutetimida
cloroquina	quinidina	griseolfulvina
colchicina	reserpina	mercaptopurina
diazoxide	salicilatos	rifampicina
disulfiram	sulfinpirazona	vitamina K
eritromicina	sulfonamidas	
fenilbutazona	tamoxifeno	
fenitoína	tiroxina	
fluconazol	tolbutamida	
glucagon	trimetoprim-sulfa	
hidrato de cloral	vitamina E (megadosis)	

TABLA 73 - V

AGENTES TROMBOLÍTICOS

E INHIBIDORES DE TROMBINA

FÁRMACO	DOSIS	PRESENTACIÓN	INDICACIONES ACEPTADAS
Alteplase (Activase)	IV. 1er bolo 60 mg 2º bolo 20 mg 2ª h 3er bolo 20 mg 3ª h	Vials 50 y 100 mg	Infarto agudo de miocardio Stroke isquémico agudo
Argatroban	Infusión 2 mcg/Kg/minut	Vials 250 mg	Trombocitopenia inducida por heparina
Bivaluridin (Angiomax)	IV. bolus 0.75 mg/kg Infusión: 1.75 mg/kg/h	Vials 100-200 mg	Prevención embolismo en intervenciones coronarias percutáneas
Dabigatrán (Pradaxa)	Oral 75 a 150 mg 2 v/día	Cap 75 i 150 mg	Prevención embolismo sistémico en pacientes con fibrilación ventricular
Fondaparinur (Anixtra)	SC o IV 2.5-10 mg 1 v/día	Inyecciones prellados 2.5,5 y 10 mg	Prevención tromboembolismo en cirugía ortopédica. Embolia pulmonar
Reteneplase (Retavase)	IV. 1er bolo 10 U 2º bolo 10 U a los 30 minutos del 1°	Vial 10 U. 10 U = 18 mg	Infarto agudo miocardio
Teneplase (TNKase)	IV. Un solo bolo de 30-50 mg	Vials 50 mg	Infarto agudo de miocardio

describió otro grupo de sustancias de efecto similar, las indandionas, pero estas se usan muy poco en la actualidad, ante todo por sus efectos secundarios cutáneos y hepáticos.

El cumarínico de uso clínico más popular es la warfarina sódica, 3-(alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxicumariña, de efecto intermedio ($t_{1/2}$ de 36-42h) en comparación con el **fenprocumon** (Marcoumar) de vida media plasmática muy larga, y el **etilbiscumacetato,** (Sintrom) de efecto corto (Fig. 73.3)

WARFARINA SÓDICA (COUMADIN)

Efectos farmacológicos y mecanismos de acción

El núcleo de la cumarina, químicamente similar al de la vitamina K, substituye a esta e impide su efecto: la carboxilación terminal de los factores de la coagulación II (protrombina), VII, IX y X. Bajo su influencia, empiezan a circular factores de la coagulación ineficaces que poseen un efecto coagulante alterado, porque no pueden ligar el calcio ni unirse a los fosfolípidos. Este efecto de los anticoagulantes orales ocurre en el hígado, lugar de síntesis de estas proenzimas. Tras un tiempo de latencia, que en el caso de la warfarina es de 24 a 36 horas, empieza a disminuir la actividad de los factores mencionados, afectándose primero aquellos de vida plasmática más corta. El orden de su reducción es: VII, IX, X y II. Los cumarínicos son, por tanto, antagonistas de la vitamina K, o, más exactamente, de la carboxilasa dependiente de esta vitamina (Fig. 73.4).

Farmacocinética

La absorción en el tubo digestivo es completa, obteniéndose concentraciones máximas a las 12 horas después de una dosis oral. La vida media de la warfarina es de unas 40 horas en el plasma, pero existe cierta variabilidad de persona a persona, que depende de la velocidad de eliminación; cuanto mayor es esta, tanto menor es el efecto anticoagulante. Un 97% de la warfarina se liga a la albúmina. La metabolización ocurre predominantemente en los hepatocitos, y los metabolitos así generados se eliminan por la orina.

Los derivados cumarínicos cruzan la placenta, a diferencia de lo que ocurre con la heparina, y deberán ser evitados en mujeres embarazadas. No aparecen en la leche materna.

Farmacopatologia

El más común es el sangrado, en especial por las vías urinarias, pero puede ocurrir en cualquier ór-

gano. El peligro de hemorragia es mayor cuando no se controla adecuadamente el efecto anticoagulante o no se toman en consideración las contraindicaciones o las interacciones medicamentosas (ver abajo).

Una reacción muy rara pero seria es la necrosis cutánea inducida por cumarínicos, originada en una trombosis de pequeños vasos en personas deficientes en proteína C.

Reacciones adversas poco frecuentes son alopecia, urticaria, náusea, dermatitis y dolor abdominal.

Usos clínicos

En general, se usan para la profilaxis y el tratamiento de trombosis o tromboembolias, en especial para la embolia pulmonar, las trombosis venosas profundas y los ataques isquémicos transitorios del SNC. En las trombosis venosas profundas, que constituyen la indicación más frecuente, se inicia el tratamiento con heparina por 5 a 7 días, y se comienza el cumarínico de 48 a 72 horas antes de la suspensión de la heparina, para continuar con este por unos 3 meses, o más si las trombosis son recurrentes.

En estenosis mitral, en válvulas cardíacas artificiales y en fibrilación auricular, se recomiendan los anticoagulantes orales a permanencia, para prevenir las embolias. Su uso en los infartos del miocardio, aunque útil de acuerdo a numerosas investigaciones, ha sido substituido por la aspirina a dosis bajas, por ser eficaz, segura y fácil de administrar. Las trombosis cerebrales no constituyen una indicación, pero en los ataques isquémicos transitorios se han obtenido resultados favorables. En la prevención de las trombosis postoperatorias se han usado con éxito, pero tienden a ser desplazados por las heparinas de bajo peso molecular, de más fácil manejo.

Contraindicaciones

No deben ser tratados con anticoagulantes orales los pacientes que sufren de una tendencia hemorrágica (trombocitopenia, enfermedad vascular o trastorno de coagulación); aquellos sometidos a una reciente cirugía del SNC o del ojo; los hipertensos con una presión diastólica superior a 110 mm de Hg; los pacientes con lesiones del tubo digestivo que podrían sangrar (úlcera péptica, várices esofágicas, etc); los que sufren de severas enfermedades hepáticas o renales, así como síndromes de mala absorción.

Contraindicaciones relativas constituyen la incapacidad o la falta de deseo de cooperar, la adición de múltiples drogas de otro tipo que haga difícil o peligroso el control, el exceso severo de glóbulos rojos (policitemia vera o poliglobulia secundaria), la edad muy avanzada, el alcoholismo, el embarazo, la endocarditis bacteriana y la presencia de aneurismas arteriales.

Interacciones medicamentosas

El médico que maneje anticoagulantes debe estar enterado de las drogas que potencializan o que inhiben su efecto, de otra forma pueden resultar completamente ineficaces o haber peligro de un sangrado (ver tabla 73-IV).

Los mecanismo responsables de estas interacciones son múltiples: cambio en la biodisponibilidad de la vitamina K, reducción de la absorción de la droga, modificación de su ligadura a la sero-albúmina, variación en el nivel de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, etc.

Dosis, preparados y administración

Ya hemos indicado que existe un tiempo de latencia de 2 a 4 días hasta la obtención de un efecto útil, tiempo durante el cual se pueden cubrir las necesidades del paciente con heparina. Se comienza generalmente con una dosis de 10 mg (Coumadin* tabl. de 5 mg), luego 5 mg diarios por 3 ó 4 días, y de allí en adelante de acuerdo a los controles de tiempo de protrombina (TP). La dosis de mantenimiento fluctúa entre 1 y 5 mg diarios generalmente. Personas que reciben en su dieta una cantidad alta de verduras, requieren una dosis más alta. El objetivo es la obtención de un efecto antitrombótico, sin interferir seriamente con el mecanismo hemostático.

La terapia cumarínica puede ser suspendida repentinamente o descontinuada poco a poco; los estudios indican que no se debe temer una hipercoagulabilidad de rebote.

Control de laboratorio.- El control se realiza por medio del TP, realizado con intervalos de 1 a 3 semanas, de acuerdo a la estabilidad de la anticoagulación en un determinado paciente. La prueba debe estar adecuadamente estandarizada (realizar siempre un control normal junto con la prueba), que se utilice una tromboplastina de buena calidad y que el resultado se exprese en unidades que puedan ser correlacionadas con la actividad hemostática. Se recomienda actualmente expresar el resultado en unidades "INR" (international normalized ratio), para cuyo cálculo se divide el TP del paciente por el TP del control, y se multiplica por el índice internacional de Sensibilidad ("ISI") de la tromboplastina utilizada. Un nivel aceptable de anticoagulación se encontraría entre INR 2 y

3, rara vez se requieren valores más altos. Si el iNR es inferior a 2 se debe aumentar la dosis y si está sobre 3 1/2 se la reduce.

El **antídoto** de los cumarínicos es la **vitamina K,** en especial la vitamina Kl. Para tratar un sangrado provocado por anticoagulantes se inyectan de 25 a 50 mg de vitamina Kl, con lo cual se normalizará la coagulación en unas 24 horas. Una dosis más baja, de 5 a 15 mg, producirá una recuperación parcial, y permitirá reanudar más fácilmente el cumarínico, una vez superada la emergencia. Si el sangrado es importante, se da una infusión de 10 a 20 mi de plasma humano fresco congelado por Kg de peso del paciente, a goteo rápido. De esta forma se corrige el trastorno en 15 a 30 minutos.

TERAPIA FIBRINOLÍTICA

La fibrinólisis es un componente normal de los mecanismos hemostáticos que se encarga de la disolución enzimática de los coágulos intravasculares después de un proceso trombótico, por medio de la plasmina. Es un proceso lento y muchas veces incompleto, que puede ser acelerado e intensificado por medio de drogas fibrinolíticas que son activadoras del plasminógeno natural.

La plasmita degrada al fibrinógeno y a la fibrina, y da lugar a los llamados productos de degradación de la fibrina.

Algunas de las drogas fibrinolíticas que fueron desarrolladas son las siguientes: la **estreptokinasa** (disponible en nuestro medio) obtenida de cultivos de estreptococos beta-hemolíticos; la **urokinasa,** obtenida de cultivos de células de riñon fetal. La de mayor uso es estreptokinasa que actúa como activadora del plasminógeno tisular.

Se administran por vía IV o por catéteres dirigidos hacia el lugar del trombo. Su mayor inconveniente son las complicaciones hemorrágicas, que se presentan especialmente en personas de edad, en mujeres, en personas de raza negra y en hipertensos. Su acción es bloqueada por anticuerpos que aparecen luego de 4 días o mas luego de la dosis inicial, por esto la siguiente aplicación debe hacerse al menos luego de un año (Ver Figura 73.5)

Las indicaciones para su uso son: infarto del miocardio, dentro de las doce horas de comienzo, stroke trombótico agudo en las primeras tres horas, oclusión arterial periférica, tromboembolia pulmonar, trombosis de las venas axilares e iliofemorales, oclusión de una anastomosis arterio-venosa y quizás de las venas suprahepáticas.

Otro grupo de sustancias fibrinolticas son los activadores del plasminógeno como: **ateplase, tenecteplase, reteneplase, duplase** y otros que se obtienen por tecnología recombinante de DNA, son glicoproteínas con un par de centenares de aminoácidos, que funcionan como enzimas capaces de unirse a la trombina y convertir el plasminógeno en plasmina, esqueleto para la formación del trombo. (Fig, 73.4). Están indicados en el tratamiento emergente del infarto agudo de miocardio, siendo más efectivas mientas más pronto de haberse diagnosticado el infarto se los administre.

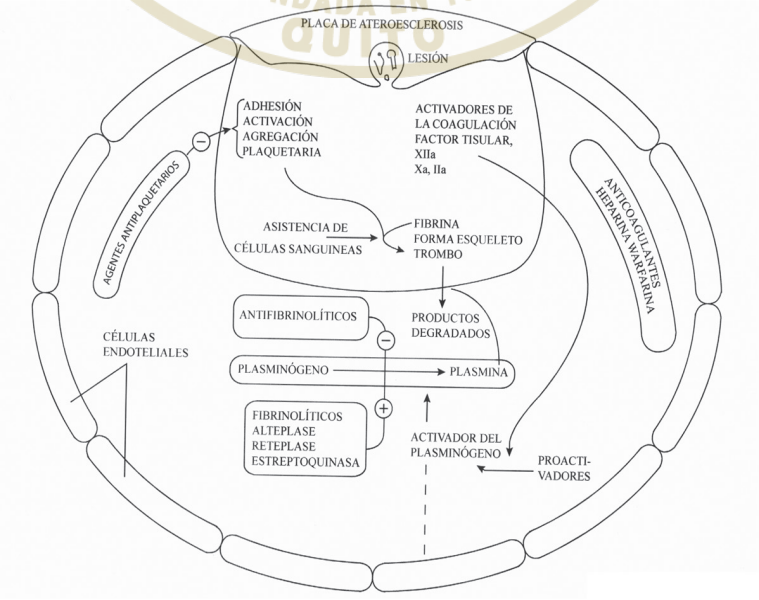


Fig. 73.5 Resumen de procesos bioquímicos que afectan la coagulación sanguínea Especial referencia del sistema fibrinolítico.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ANDERSEN, JC: Advances in anticoagulation therapy: use of selective inhibitors of factor Xa and thrombin in thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery. Sem. Thromb. Hemost. 30(6):609, 2004.

COLMAN, R.W., HIRSH, J, MARDER, V.J. and SALZMAN, E.W.: Hemostasis and Thrombosis, Third Edition, J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1994.

DI NISIO, M et al. Direct thrombin inhibitors N Engl J Med 353:1028, 2005

ERICKSON, B.: Clinical experience with ximelagatran in orthopedic surgery. Drugs 64, suppl. 1: 27-35, 2004.

FARED, J et al. Survival of heparins, oral anticoagulans, and aspirin after the year 2010 Semi.Thromb. Haemost34(l):58, 2008.

HARRISON'S Principies of internal Medicine, 14a Ed. McGraw Hill, 2005

JOSEPH, J.E. and MACHÍN, S.J.: New Antiplatelet Drugs, en Blood Reviews 11:178-190, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997.

LEVINE, M. and Col.: A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractioned heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. New Engl. J. Med. 334: 677-687, 1996.

LINCOFF,A.M. et al. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein Ilb/IIIa receptors. New Engl. J. Med. 341,5: 319, 1999.

MASSIE BM et al Randomized trial of warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with chronic heart failure (watch trial) Circulation: marzo 2009.

THE MATISSE INVESTIGATORS: Subcutaneus fondaparinux versus intravenous unfractionated heparine in the initial treatment of pulmonary embolism. New. Engl. J. Med. 349: 1695, 2003.

WEITZ, J.I.: Low-Molecular-Weight Heparins. New Engl. J. Med. 337:688-398, 1997.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 74

DROGAS HEMOSTÁTICAS

María Belén Mena
Claudio Cañizares Proaño

HEMOSTASIA

Es el conjunto de reacciones que pone en juego el organismo para prevenir la pérdida anormal de sangre reforzando el endotelio o formando el trombo, que constituye la trombogénesis fisiológica. Por otro lado, la trombogénesis patológica es aquella en la que se forman trombos intraarteriales o intravenosos por activación anormal de la hemostasia.

Existen tres mecanismos básicos que están encargados de la hemostasia: vascular, plaquetario y plasmático o de la coagulación.

La sangre circula dentro de los vasos sanguíneos en forma líquida, conteniendo los elementos celulares. La pared vascular es impermeable, y no permite que se escape el contenido. La diapédesis celular se realiza a través de las fenestra-ciones de la célula endotelial de los capilares. Cuando estas estructuras están alteradas hay escape del contenido capilar hacia el intersticio tisular produciéndose petequias, como es el caso de la deficiencia de la vitamina C, o en las plaquetopenias. Eso nos indica que estos elementos intervienen en el mantenimiento de las fe-nestraciones endoteliales. Las paredes de las arterias a más del recubrimiento endotelial tienen otras capas que las vuelven totalmente impenetrables, sellando el contenido herméticamente.

Cuando se produce una herida en la pared vascular se desencadena una vasoconstricción refleja que aproxima los bordes de la herida y se ponen en acción las fibras de colágeno que activan las plaquetas y desencadenan la hemostasia.(Fig 74.1)

El endotelio secreta sustancias como óxido nítrico y prostaciclina PGI_2 que son vasodilatadores con acción antiagregante plaquetaria, y que mantienen las plaquetas circulando marginalmente. El endotelio al activarse bloquea la acción del óxido nítrico y por la acción de otras sustancias que secreta, como la endotelina 1, refuerza la vasoconstricción y potencializa la adhesividad plaquetaria por acción de las fibras de colágeno. El subendotelio vascular secreta el factor von Willebrand que promueve la adhesión de las plaquetas al endotelio.

Las plaquetas activadas cambian de forma discoide a esférica irregular con pseudópodos, se adhieren entre sí y al endotelio formando grumos y desprendiendo sustancias hemostáticas, unas que refuerzan la vasoconstricción, como la serotonina, otras que activan la agregación, como el ADP. Otras

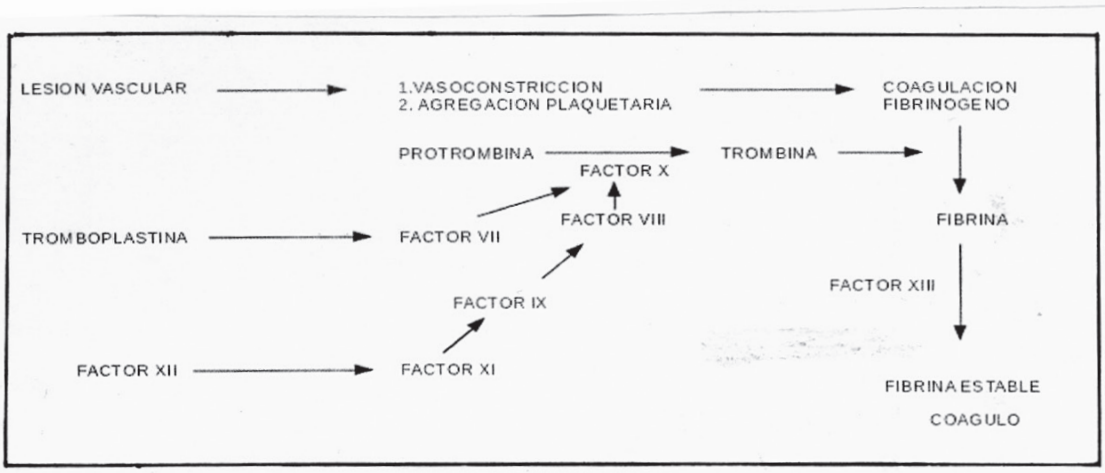


Fig. 74.1. Esquema que simplifica los factores que se activan en el proseso de coagulación.

sustancias plaquetarias, como los fosfolipidos, factor V y fibrinógeno plaquetarios, actúan reforzando la acción coagulante.

Los grumos plaquetarios junto con la herida endotelial constituyen una superficie rugosa que desencadena la coagulación del plasma activando los factores de contacto: precalicreina, quininógeno de alto peso molecular y factor XII, que desencadenan la activación de los factores tromboplásticos: factor XI, factor VIII, factor IX, formando una quinasa, la tenase. Hasta aquí el proceso se lo conoce como vía intrínsica. La tenase activa el factor X, factor común tanto para la vía intrínsica como extrínsica. La vía extrínsica no requiere de la acción vascular ni plaquetaria. Por acción directa de una tenase tisular llamada factor tisular, que es una tromboplastina de los tejidos, activa el factor X, de la vía común. El factor X con el factor V y fosfolípidos plaquetarios forma la protrombinasa, que actúa sobre la protrombina, (factor II), formando trombina y desprendiendo un producto secundario estable llamado fracción 1+2, que sirve como marcador del proceso de la coagulación.

La trombina actúa sobre el factor I o fibrinógeno formando monómeros de fibrina y desprendiendo fibrinopéptidlos A y B, que también sirven de productos marcadores de la coagulación. Los monómeros se unen y forman dímeros y luego un polímero soluble que por acción del factor XIII se convierte en fibrina estable que es el coágulo en donde quedan englobados los grumos plaquetarios y otras células, especialmente eritrocitos. Los grumos plaquetarios sirven de núcleos de retracción. Los monómeros remanentes y sobre todo el dímero D también sirven como productos marcadores de la coagulación.

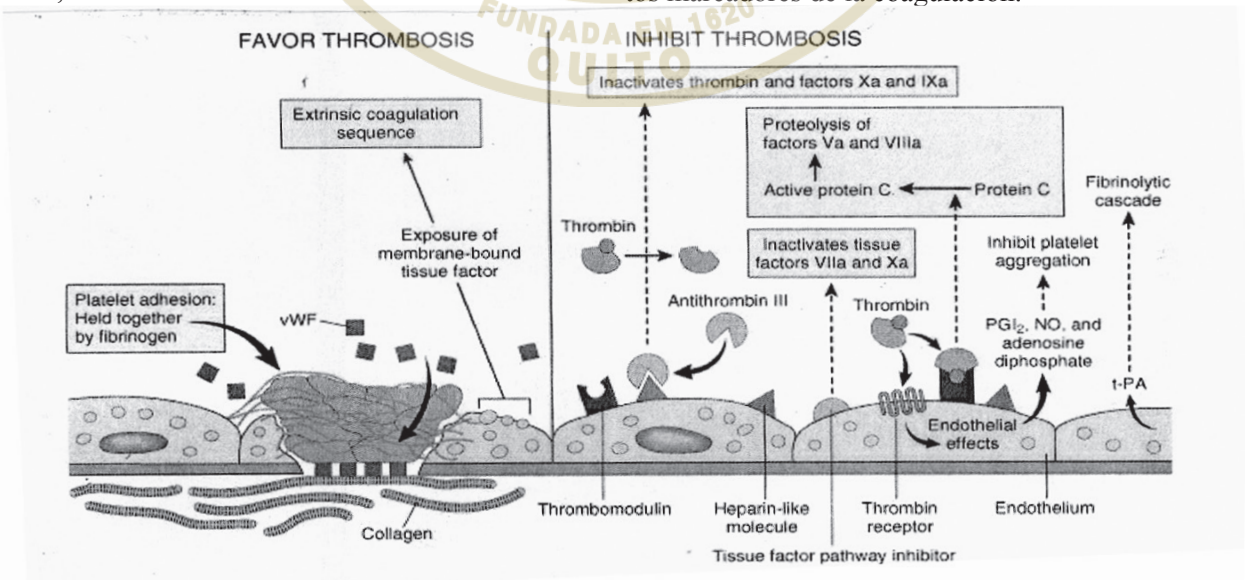


Fig. 74.2. Factores que favorecen e inhiben la coagulación (Reproducción de Elsevir 2005)

TABLA 74-I
Factores de la hemostasia

FACTOR	SINÓNIMO
ENDOTELIALES	
PGI_2	Prostaciclina
ON	Óxido nítrico
EDCF	Factor constrictor derivado del endotelio
TM	Trombomodulina
LACI	Inhibidor lipídico de la via extrínseca
tPA	Activador tisular del plasminógeno
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
TF	Factor tisular, tromboplastina tisular
PLAQUETARIOS	
TXA2	Tromboxano A2
TG	Tromboglobulina
F3P	Factor 3 plaquetario
F4P	Factor 4 plaquetario
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
FLP	Fosfolípidos plaquetarios
PROCOAGULANTES FISIOLÓGICOS	
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Acelerina
VII	Convertina
VIII	Globulina antihemofílica
IX	PTC, Christmas
X	Stuart-Prowers
XI	PTA
XII	Hageman
XIII	Estabilizador de la fibrina
HGMK	Kininógeno de alto peso molecular, Fitzgerald
PK	Precalicreína, Fletcher
ANTICOAGULANTES FISIOLÓGICOS	
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PZ	Proteína Z
ATIII	Antitrombina III
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
FIBRINOLÍTICOS	
Plasminógeno, Plasmina	
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
ANTIFIBRINOLÍTICOS	
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
α 2 Antiplasmina	
α 1 Macroglobulina	
TAFI	Trombin activable fibrinolisis inhibidor
METABOLITOS MARCADORES DE LA HEMOSTASIA	
TF	Tromboglobulina plaquetaria
F_{1+2}	Fragmento 1+2 de la protrombina
TAT	Complejo Trombina-antitrombina
FP	Fibrinopéptidos
MARCADORES DE FIBRINOLISIS	
	Dímero D
DD	Productos de degradación de la fibrina
PDF	

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

La trombina es una enzima de gran poder autocatalítico, por tanto es necesario frenarla, para ello se ponen en juego las sustancias anticoagulantes fisiológicas como es la anti-trombina III que al unirse a la trombina e inactivarla forma un complejo que es otro producto secundario de la coagulación llamado complejo trombina-antitrombina. También actúan como anticoagulantes fisiológicos las proteínas C y S, que se activan por acción de la trombomodulina del endotelio e inactivan los factores V y VIII. También tiene acción anticoagulante la proteína Z que es un activador del factor X. Otro anticoagulante fisiológico es el inhibidor del factor tisular (TFPI), que se produce en el endotelio.(Fig. 74.2 y 74.3)

Una vez formada la fibrina e iniciado el proceso de la cicatrización se desencadena progresivamente el proceso de la fibrinolisis por el plasminógeno que se convierte en plasmina por acción del activador tisular del plasminógeno, que proviene del endotelio. La plasmina actúa sobre la fibrina, la destruye formando productos de degradación de la fibrina, que sirven como marcadores del proceso fibrinolítico. Cuando termina la acción de la plasmina es inactivada por la antiplasmina y forman un complejo llamado plasmina-antiplasmina. (Tabla 74-I).

Finalmente, se desencadena el proceso de la cicatrización que restaura *ad integrum* los tejidos dañados.

Clasificación de fármacos hemostáticos.

1. Favorecen el funcionamiento de los vasos sanguíneos: vitamina C, etamsilato.
2. favorecen producción y funcionamiento de las plaquetas: desmopresina, trombopoyetina.
3. Favorecen la coagulación: Vitamina K.
4. Fármacos que contolan la fibrinólisis: ácidos aminocaproico y tranexámico.
5. Activadores de la fibrinólisis: estreptoquinasa.
6. Sustancias de acción local: trombina tópica y esponja de gelatina.

I.- SUSTANCIAS QUE FAVORECEN EL FUNCIONAMIENTO DE LOS VASOS

VITAMINA C.

En estados carenciales las fibras de colágena desaparecen y la matriz intercelular se despolimeriza tomando consistencia delgada y fragil alterándose la estructura del tejido conectivo, afectando a todos los órganos. Se presentan alteraciones óseas, del crecimeinto, fracturas patológicas, hemorragias subperiósticas, alteraciones de la dentina, hemorragia

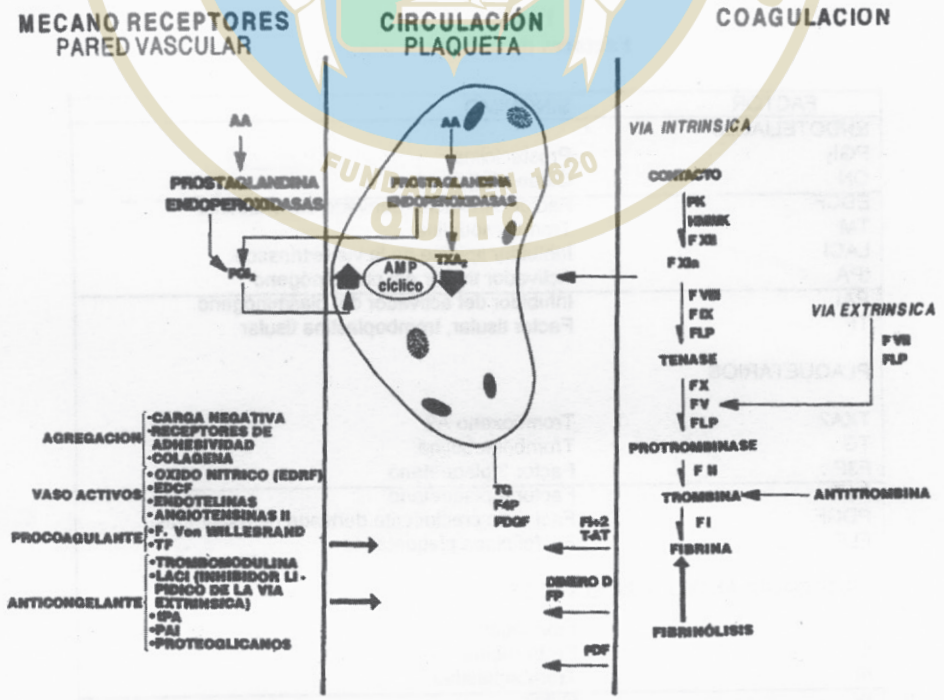


Fig. 74.3 Diagrama explicativo de la trombogénesis que favorece y conduce a hemostasia. Para detalles de explicación de abreviaturas ver texto.

gingival, y se puede presentar un síndrome purpúrico con equimosis generalizadas que se desencadenan al más mínimo traumatismo.

La vitamina C es abundante en la naturaleza, los requerimientos diarios se pueden suplir simplemente con una alimentacion balanceada, excepto en persons que carecen de la enzima convertidora de L-gluconolactona. (Ver capítulo 55)

La evidencia actual no demuestra que la Vitamina C mejora el curso de los resfriados, donde existe un uso indiscriminado, su aplicación como hemostático solo está justificado en estados carenciales, pues su uso regular puede favorecer el aparecimiento de cálculos renales.

Etamsilato

Es un hemostático y antihemorrágico de síntesis no hormonal el cual actúa en la primera fase de la hemostasia (hemostasia primaria) estimulando el cambio de las descargas electrostáticas en las plaquetas, incrementando la disponibilidad del PF3 circulante (factor palquetario3) e incrementando la captación de PF4 (factor plaquetario 4). Su acción farmacológica no interfiere en el mecanismo normal de coagulación dado que su administración no altera los tiempos de ptotombina, fibrinolisis, ni el recuento o la función plaquetaria.

Se administra por vía oral, se absorbe lentamente a travez del tracto gastointestinal. Su distribución tisular es limitada debido a su baja liposubilidad por lo que su acción se limita practicamente al sistema circulatorio y vasos sanguíneos; al menos 72% de la dosis administrada por la vía oral se elimina en forma inalterada por la orina durante las primeras 24 horas. El etamsilato se une 95% a proteínas siendo su vida media alredeodr de 3,7 horas.

Su uso clínico es limitdo, no existe suficiente evidencia que justifique su uso en menorragia o en prevensión de hemorragia periventricular.

II.- SUSTANCIAS QUE FAVORECEN EL FUNCIONAMIENTO DE LAS PLAQUETAS

DESMOPRESINA

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina u hormona antidiurética. Tiene efecto sobre el tiempo de samgría, acortándolo, puede activar el factor VIII y estimula la producción del Factor de Von Wilebrand.

La DDAVP puede ser útil en hemofilia y la enfermedad de Von Willebrand. Otras indicaciones hematológicas: como parte del tratamiento de diabetes insípida y, aunque por muchos años fue utilizada en enurisis nocturna, sin embargo, la FDA retiro la indicación autorizada de tratamiento de la enurisis nocturna primaria de las formulaciones en spray para administración nasal debido al riesgo de hiponatremia, convulsiones y muerte.

TROMBOPOYETINA

Efectos farmacológicos

Es una citoquina producida por varias células principalmente las hepáticas, con un peso molecular de 35 kDal y está compuesta de 353 aminoácidos, tiene dos dominios, uno del lado amino terminal de 153 aminoácidos que tiene gran similitud con la eritropoyetina y es donde radica su actividad biológica, y otro dominio de 181 aminoácidos en la terminal carboxílica que es la parte glicosilada y es la que le da estabilidad y no tiene similitud a otra proteína conocida. Se produce como trombopoyetina recombinante.

Existen dos agonistas de receptores de trombopoyetina(TPOr): **romiplostin y eltrombopag,** que son un nuevo enfoque para el tratamiento de la trombocitopenia asciada a algunas enfermedades. Los agonistas del TPOr promueven la diferenciación megacariocíta, la proliferación y la producción de plaquetas. En la Unión Europea, han sido autorizados como medicamentos huérfanos, con una indicación restringida a los pacientes esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune que son refractarios a otros tratamientos.

Sin embargo, en el 2010 la FDA notificó del riesgo de desarrolar trombosis en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática tras un estudio multicéntrico doble ciego, placebo controlado con un agonista de receptores de trombotopoyetina (eltrombopag), por lo que su uso ha sido cuestionado severante.

Sustitutos de las plaquetas

Aunque no son considerados fármacos, ante un trastorno de la hemostasia son sustitutos idóneos para reemplazar factores de coagulación, entre estos destacan:

Concentrados plaquetarios, plasma rico en plaquetas, plaquetas congeladas, micropartículas plaquetarias,

micropartículas no plaquetarias, plaquetas con HLA reducido, concentrados de factor VII, Factor VIII y von Wilebrand, concentrado de complejo protombínico activado, crioprecipitado.

III- SUSTANCIAS QUE FAVORECEN LA COAGULACIÓN DEL PLASMA

VITAMINA K

La Vitamina K es una sustancia esencial para la elaboración de algunos principios coagulantes y anticoagulantes del plasma. (Capítulo 54)

Propiedades físico-químicas

Existe en forma natural y sintética. La. forma natural es la fitoquinona o vitamina Kl, que existe en las plantas; las sintéticas son las menoquinonas o vitamina K2, sintetizada por las bacterias intestinales y la menadiona que es un derivado biosintético o vitamina K3. Todas estas son liposolubles. Las menadionas modificadas como sodio bisulfito y difosfato son hidrosolubles. (Fig. 74.3).

Efectos farmacológicos

Existe en alimentos vegetales como la alfalfa y otras de origen animal como en el hígado de cerdo. Se sintetiza en el intestino por medio de la flora intestinal normal. Es utilizada por el hígado para la elaboración de las sustancias procoagulantes del complejo protrombínico: factor II o protrombina, factor VII o convertina, factor IX o Christmas, factor X o Stuart Power y de otras sustancias anticoagulantes fisiológicas: Proteína C y proteína S. La necesidad diaria de esta vitamina es de 0.03 ug/Kg. Se ha determinado que se produce su deficiencia en dietas de hambre o en tratamientos prolongados de 3 a 4 semanas, con antibióticos de amplio espectro que afectan la flora intestinal. Se presenta también disminución en recién nacidos de madres deficientes, en enfermos hepáticos crónicos. La administración de coumadínicos bloquea la síntesis hepática de la vitamina K y se produce una deficiencias de factores del complejo protrombínico y de proteína C. La deficiencia de los procoagulantes predomina y se presentan hemorragias porque la vida media de las proteínas C y S es más larga.

TABLA 74-II
Dosis y administración de las sustancias hemostáticas de acción sistémica

SUSTANCIA	DOSIS	PRESENTACIÓN
ÁCIDO ASCÓRBICO (Cebion, Redoxon)*	Or, IM, IV 500 mg/día	Tab, Amp. de 500, 1000 mg
DESMOPRESINA ACETATO (Stimate)*	IV 0,3 mcg/Kg en 50 ml de solución salina. Repetir cada 12-24 h.	Amp. de 0,4 mcg/ml
FITONADIONA (Konakión)*	IM, IV, 10 mg/día	Amp. 10 mg
MENADIOL DIFOSFATO (Synkavit)*	Or 10-20 mg IM, IV 10 mg/día	Tab. 10 mg Amp. 10 mg
ÁCIDO AMINOCAPROICO (Amicar)*	IV 5 g/20 ml inicial luego 1 g/hora	Amp. 5 g/20 ml
ÁCIDO TRANEXÁMICO (Cyclokappron)	Or, IV 10 mg/Kg inicial luego 1 mg/Kg/hora	Tab. 500 mg Amp. 1 g
APROTININA (Trasylol)	IV 1x 10^6 Kalicrein IU	Amp. 100,000 KIU/10 ml
CONCENTRADO F VIII PLASMÁTICO (Hemofil M)*	IV 150 U/kg cada 4 - 8 H	Vial polvo 500 UI
RECOMBINANTE F VIII (Bioclate, Kogenate)	IV 150 U/kg cada 4 – 8 H	Vial polvo 250, 500, 1000 UI
RECOMBINANTE F VIIa (Novo Seven)	IV 60 –120 µg/kg cada 2 – 3 H	Vial polvo 1.2, 2.4, 4.6 mg

Farmacocinética

La absorción intestinal de los distintos tipos de vitamina K es diferente de acuerdo a su solubilidad.Las fitoquinonas y menaquinonas se absorben en presencia de bilis y van a la linfa. Las derivadas de la menadiona no requieren de sales biliares y entran directamente al torrente circulatorio. Se almacenan en el hígado, son utilizadas por este órgano en la síntesis de las sustancias del complejo protrombíni-co y de las proteínas C y S, esta síntesis aparentemente se hace en la formación de proteínas precursoras incorporándoles carbohidratos y carboxilán-dolos en posición gama. Se conoce un metabolito de la vitamina K que se excreta por las heces como compuesto glucorónico. Cuando hay buena secreción biliar puede utilizarse vitamina K por vía oral, sin embargo para una acción inmediata se la administra en forma parenteral.

Farmacopatología

No se conocen efectos tóxicos. Ocasionalmente al usar dosis frecuentes intravenosas se ha descrito eritema, disnea, dolor toráxico. Las menadionas pueden dar anemia hemolítica en individuos con defectos de la glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa. En pacientes con insuficiencia hepática severa se puede agravar el cuadro. Es muy raro el shock anafiláctico. (Ver capítulo 54).

Usos clínicos

Está indicada exclusivamente en los cuadros hemorrágicos causados por insuficiencia en factores del complejo protrombínico como son las hipoprotrombinemias por insuficiencia hepática, obstrucción biliar, enfermedad hemorrágica del recién nacido, para contrarrestar el efecto de los coumadínicos.

IV.- SUSTANCIAS QUE CONTROLAN LA FIBRINOLISIS

a.- Inhibidores:
- Ácido ,ε-aminocaproico (EACA)
- Ácido tranexámico

b.- Activadores:
- Estreptoquinasa
- Alteplasa. (tPA)

Acido ε-aminocapropico (EACA)

El ácido aminocaproico, es un aminoácido parecido estructuralmente a lisina y arginina. A dosis relativamente bajas impide por mecanismo competitivo, la acción de los activadores del plasminógeno, y a concentraciones más altas inhibe la actividad de la plasmina. La plasmina puede actuar sobre otros componentes del sistema de la coagulación, como son los factores V y VIII y, el fibrinógeno.

El ácido aminocaproico se absorbe por vía oral y se puede administrar por vía IV, tiene un amplio volumen de distribución y se excreta por la orina, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas.

Su uso es bajo estricto monitoreo y manejo especializado en el tratamiento de las hemorragias asociadas a hiperfibrinolisis, cirugía cardiaca (con o sin colocación de bypass), odontoestomatología (extracciones dentarias en hemofílicos, trombopatías), como tratamiento y profilaxis de las hemorragias p ost quirúrgicas en las que se sospeche un aumento de la fibrinolisis local o general. También se ha aprobado su uso en hemorragias intensas inducidas por un trombolítico (estreptoquinasa) hemorragias asociadas a procesos hematológicos (hemofilia, trombopatías, anemia aplástica, policitemia, púrpura fulminante y púrpura trombopénica, leucemias, hipo o afibrinogenemia, etc.) No se debe utilizar si existe sospecha de coagulación intravascular diseminad (CID)

Las reacciones adversas más frecuentes son: hipotensión, tinnitus, mareo, náusea, vómito, diarrea, dolor e incluso necrosis en el sitio de la inyección.

Acido Tranexámico.

Es un antifibrinolítico con potente efecto inhibidor competitivo sobre la activación de la fibrolisina. A concentraciones mucho más altas es un inhibidor no competitivo de la plasmina.

Su absorción en el tracto gastrointestinal es alrededor del 30 50% y no se altera con los alimentos. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Tiene un amplio volumen de distribución, atraviesa la placenta y se puede encontrar en la leche materna, atraviesa así mismo la barrera hematoen cefálica, incluso la barrera hematoacuosa ocular y difunde rápidamente al líquido y a la membrana sinovial.

Se recomienda tener precaución: en pacientes con hematuria, por riesgo de obstrucción intrarrenal causada por trombos preexistentes en vasculatura

renal, en insuficiencia renal, requiere reducción de la dosis, en pacientes con hemorragia subaracnoidea que presentan mayor riesgo de complicaciones isquémicas cerebrales.

Se requiere monitoreo de estado oftalmológico y función hepática durante el uso a largo plazo. Los pacientes que reciben este fármaco deberán ser monitorizados en manifestaciones clínicas de formación de trombos.

Aparentemente es un fármaco bien tolerado, entre sus principales reacciones adversas figuran trastornos gastrointestinales, hipotensión (principalmente tras administración intravenosa rápida), hipersensibilidad cutánea, anafilaxia, trastornos transitorios de la visión respecto a la percepción de colores, retinopatía y disminución de agudeza visual.

Se usa en el tratamiento y profilaxis de hemorragia asociada a hiperfibrinólisis excesiva, profilaxis de angioedema hereditario.

El ácido tranexámico podría tener actividad como antídoto en caso de bloqueo de fibrinolíticos como la estreptocinasa, en este caso también se podría administrar como sustancia alternativa el inhibidor de la proteinasa (antiplasmina).

Un reciente meta-análisis encontró que el ácido tranexámico podría reducir la transfusión de sangre en pacientes sometidos a cirugía de emergencia , a pesar de ello se necesitan más estudios que evalúen los efectos del uso rutinario de ácido tranexámico sobre la mortalidad

Aprotinina (Trasylol)

Es un inhibidor de proteasas con propiedades antifibrinolóticas, inhibe la tripsina, plasmina, calicreína plasmática y calicreína tisular, inhibiendo la fibrinolisis.

La administración de aprotinina puede disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas, sin embargo, en los últimos años se ha publicado evidencia respecto del riesgo de mortalidad en los pacientes quirúrgicos. Otras reacciónes adversas son: insuficiencia renal aguda y coagulación vascular diseminada.

V.- ACTIVADORES DE FIBRINOLISIS.

Estreptoquinasa

La estreptoquinasa es una enzima activadora de plasminógeno. Forma complejo con el plasminógeno libre catalizando la transformación de plasminógeno en plasmina y desencadenando la fibrinólisis,

La estreptoquinasa es un péPtido obtenido del estreptococo beta hemolítico, tiene una vida media entre 18 y 83 minutos, se administra a grandes dosis iniciales para producir grandes niveles de plasmina que no sean bloqueados por la alfa 2 antiplasmina presente en el plasma.

Debido al alto grado de afinidad y la rápida reacción entre la estreptoquinasa y los anticuerpos antiestreptoquinasa. La mayor parte de la estreptoquinasa es degradada en péptidos y eliminada por vía renal

Entre las reacciones adversas más comunes están: hipotensión, trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, angina de pecho, isquemia recurrente, falla cardíaca, edema pulmonar. Estos acontecimientos cardiovasculares pueden poner en peligro la vida y conducir a la muerte. Durante la lisis local de arterias periféricas puede generarse embolización distal.

VI.- SUSTANCIAS DE ACCIÓN LOCAL

Esponjas de gelatina hemostáticas

Aunque su mecanismo de acción no es muy claro, se sabe que son sustancias que se pueden aplicar sobre heridas quirúrgicas, actúan como soporte mecánico para la formación del coágulo cuando hay dificultad de cohibir el sangrado con ligadura, en casos de coagulación anormal, no se usa en heridas superficiales de la piel ya que dificulta la cicatrización de los bordes de la herida. Se han reportado reacciones adversas como granulomas a cuerpo extraño y excesiva fibrosis en la cicatrización de los tendones.

Existen preparados tópicos en esponjas de colágeno obtenido a partir de tendones de caballos, recubiertas de trombina y fibrinógeno humanos. Al ponerse en contacto con la superficie de las heridas se inicia un proceso de disolución del colágeno de la esponja y la reacción trombina fibrinógeno que lleva a la formación del coágulo de fibrina.

Estas preparaciones requieren almacenamiento a temperaturas bajas, y se descongela para su administración, son de uso hospitalario para la hemostasia en cirugía hepática cuando las técnicas quirúrgicas estándares son insuficientes.

La trombina tópica se utiliza como reactivo y es de origen bovino. Se la puede usar tópicamente

en los casos de hemorragias superficiales de pacientes con defectos de coagulación como las hemofilias, ya **que** coagula el fibrinógeno directa mente. No se debe usar por vía parenteral ya que al entrar al torrente circulatorio causaría la coagulación intravascular sistémica y la muerte.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BARJA R FARDELLA P. SUÁREZ M. Efecto del ácido tranexámico sobre parámetros de la fibrinolisis en cirugía con circulación extracorpórea. Rev. Iberoamer. Trom. Hemost. 10: 11-14, 1997.

CAÑIZARES, C. Técnicas de estudio de la función plaquetaria y vascular. Manual de Hemostasia y Trombosis. Grupo CLAHT. Segunda Edición. Buenos Aires, pág. 428. 1990.

CATALA- LÓPEZ, et al Riesgo tromboembólico con agonistas del receptor de la trombopoyetina en pacientes adultos con tombocitopenia: revision sistemática y metaanálisis de ensayos clinicos aleatorizados y controlados. Med Clin (Barc). 2012; 139:421-9 vol. 139 núm 10.

DANFORD, E.D. Water-soluble vitamins. The pharmacological basis of therapeutics. Ed. Goodman L.S. Gilman A. Macmillan Publishing CO. New York, pág. 1560. 1980.

DIMICHELE D.M. HATHAWAY W.E. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet disfunction. Amer. J. Hematol. 33: 3945, 1990.

DHIR A, et al. Antifrinolitycs in cardiac surgery. Ann Card Anaesth 2013 Apr- jun; 16 (2): 117-25. doi: 10.4103/0971-9784.109749.

MANNUCCI P.M. Hemophilia: treatment options in the Twenty-first century. J. Thromb. Haemost. 1 (7) : 1356, 2003

Kunadian V, Gibson CM. Thrombolytics and myocardial infarction. Cardiovasc Ther. 2012 Apr; 30 (2): e 81-8.doi.10.1111/j.1755-5922.2010.00239.x. Epub 2010 Nov 2 11.

KUPERMAN AA, BRENNERB, KENET G. Intraventricular hemorrhage in pretern infanst and coagulation- ambivalent perpectives? Thromb Res 2013 jan; 131 suppl 1:s35-8. doi:100.1016/ s0049-3848(13)70018-5.PMiD: 23452738.

PEREL P, KER K, MORALES URIBE CH, ROBERTS I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013 jan 31;1:cd010245. doi:10.10002/14651858.CD 0102245.Pub2.

SHAW AD et al . The effect of Aprotinin on outcome after Coronary- Artery Bypass Grafting. N Engl J Med 2008

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 75

FÁRMACOS QUE FAVORECEN LA HEMATOPOYESIS

Edgar Samaniego

INTRODUCCIÓN

La vida media del eritrocito es de aproximadamente 120 días, esto es, normalmente una cantidad dada de hematíes se destruye en los sitios orgánicos de hemocateresis, sin embargo, la masa de eritrocitos y la síntesis de hemoglobina deben ajustarse en tal forma, que las pérdidas diarias sean reemplazadas a modo de mantener la homeostasis fisiológica, por esto el organismo debe reponer 200 mil millones diarios de células sanguíneas. Si la pérdida de sangre es elevada o si fracasan los mecanismos de reemplazo, sobreviene la anemia. En la médula ósea, el bazo y el hígado se realiza la eritropoyesis, en función sobre todo, de los aportes dietéticos de hierro, cobre, ácido fólico, cobalto y vitamina B12, elementos vinculados tanto con el origen cuanto con el tratamiento de las anemias.

Hoy se sabe que la regulación de la hemopoyesis, función que demanda ajustes inmediatos y cobertura de ingentes necesidades (hay que reponer 200 billones diarios de células blancas), es compleja y en ella intervienen una serie de factores de crecimiento, varios de los cuales se han aislado gracias a la tecnología del DNA recombinante, sus genes han sido clonados y las glicoproteínas constitutivas se han producido en cantidades que permiten el uso terapéutico. Los factores de crecimiento hematopoyético hoy conocidos son los siguientes:

- *Eritropoyetina*
- *Trombopoyetina, no disponible en el mercado*
- *Factor estimulante de colonias para granu-locitos y macrófagos. (GH-CSF)*
- *Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)*
- *Factor estimulante de colonias (CSF-1)*
- *Interleucina-3*
- *Proteína de fusión GM-CSF e IL-3.*

Estos factores de crecimiento hemo y linfopoyéticos son glicoproteínas que actúan en concentraciones muy bajas, generalmente son sinérgicos entre ellos para permitir la proliferación, diferenciación y maduración de las células sanguíneas en médula ósea.

HIERRO

Es un metal pesado, constituyente esencial de la molécula de hemoglobina, su déficit en el organis-

mo provoca anemia del tipo hipocrómica microcrítica, generalmente ocurre por pérdida crónica de sangre o dieta pobre en este elemento. En nuestro país las poliparasitosis continúan afectando a buen porcentaje de la población, por lo mismo, las anemias ferropénicas tienen alta incidencia, de ahí que describiremos el hierro en forma amplia.

Química y distribución en el organismo

En el organismo el hierro se encuentra bajo dos formas:

a) Como sales inorgánicas, esto es, fácilmente ionizable.

b) Como compuestos orgánicos, no ionizables.

La primera forma participa en todas las reacciones químicas del elemento, la segunda, sólo a condición de que se destruya la molécula que lo contiene.

Gracias a que el elemento se oxida y reduce con facilidad, participa activamente en todos los fenómenos de transporte de electrones, de ahí que es constituyente normal de varios sistemas enzimáticos.

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, tanto en animales, minerales como vegetales, en nuestro organismo existe como "hierro funcional" (hemoglobina, mioglobina, enzimas) que representa el 70% y como "hierro de depósito" el 30% restante (hemosiderina, ferritina). Los niveles normales de sideremia fluctúan entre 50-150 *ug/dl.*

Para el empleo clínico se disponen en el mercado de formas orales y parenterales; las formas orales contienen: sulfato ferroso, gluconato ferroso, fu-marato ferroso y succinato ferroso. Las formas parenterales son: hierro dextrano, hierro sorbitex y dextriferrom.

Absorción

El hierro se absorbe en todo el tubo digestivo pero es mayor a nivel del duodeno para ir disminuyendo conforme se aleja de este lugar. Las preparaciones orales o el hierro contenido en los alimentos se absorben rápidamente, a la media hora ya se rastrean cantidades significativas, alcanza su máximo a las 2 horas; en cambio luego de la administración parenteral la velocidad de absorción está en relación con la sal administrada; en efecto, el hierro sorbitex alcanza su máximo luego de 2 horas en tanto el hierro-dextrano lo hace a las 8 horas.

Está claramente demostrado que el hierro bajo su forma ferrosa se absorbe más fácilmente que en forma férrica, el ácido clorhídrico favorece dicha reducción por esto en las distintas formas de hipo o aclorhidria la absorción del hierro se encuentra disminuida, del mismo modo, las sustancias alcalinizantes utilizadas en el tratamiento de ulcus gastroduodenal disminuyen dicha absorción. Algunas sustancias como el ácido ascórbico, manitol, sorbitol, ácido succínico que ayudan a la conversión ferrosa del metal, favorecen la absorción.

En las células mucosas del intestino se elabora una sustancia llamada apoferritina destinada a unirse al hierro que llega, unas veces por transporte activo y otras por difusión simple desde la luz intestinal; en las células se convierte en la forma férrica y se une a la apoferritina convirtiéndose en ferritina; desde las células mucosas pasa directamente a la sangre para lo cual vuelve a convertirse en la forma ferrosa y deja en libertad a la apoferritina. La cantidad de ferritina y el grado de saturación férrica de ésta, controla la absorción ulterior de hierro, hecho que es designado por "bloqueo mucoso". En efecto, cuando las necesidades orgánicas de hierro aumentan, la absorción se realiza en mayor cantidad, pero si la apoferritina se satura, no puede ingresar más hierro a la sangre. De no existir este mecanismo de control y posiblemente algún otro que aún no se conoce dado el hecho que el hierro se elimina muy lentamente del cuerpo, la absorción permanente llevaría con facilidad a producir hemocromatosis y fenómenos de intoxicación.

Transporte

Cuando el hierro llega a la sangre se une a una glucoproteína llamada **transferrina** que se encarga de transportarlo hacia los tejidos que lo utilizan como materia prima y también desde los sitios de almacenamiento hacia la médula ósea; cada molécula de proteína lleva dos de hierro y generalmente sólo el 30% de la transferrina se satura en condiciones normales, pero la vida media de esta proteína es de 8-19 dias, mientras el turnover de hierro es de 30 mg / dia. El complejo hierro-transferrina se une a receptores de membrana y penetra a la célula mediante endocitosis, en ella el hierro se disocia por acción del pH, mientras la transferrina en un proceso mediado por el receptor, regresa al medio extracelular.

La capacidad de saturación y por supuesto la concentración plasmática de hierro se modifica grandemente de acuerdo a una variedad de condiciones tanto fisiológicas como patológicas, así, es más alta en los varones que en las mujeres, mayor por las mañanas que por las tardes, disminuye durante el período menstrual, llega al máximo en el curso de la hemocromatosis, etc.

Distribución

La sangre se encarga de entregar el hierro a los diversos compartimientos donde este metal se almacena o cumple funciones: hemoglobina (dos tercios), ferritina y hemosiderina (1/4 parte), mioglobina (3%), el resto en forma de hierro parenquimatoso o en los sistemas enzimáticos transportadores de electrones. Las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea son los principales depósitos de hierro, la cantidad aproximada es de 1 gramo en el hombre y unos 300 mg en la mujer, corresponde a la que ingresa con la dieta y el que se desmembra en la destrucción eritrocítica diaria.

Excreción

La cantidad de hierro que diariamente se pierde es irrisoria, no llega a un miligramo diario y hasta 2 en mujeres que menstruan; se elimina por los pelos, las uñas, orina y heces, sangre menstrual. El que ingresa por vía oral desaparece en parte por las heces, proporción que no es absorbida; otra de menor cuantía se pierde con las células mucosas que se descaman y una mínima cantidad sale con la bilis. Cuando se administra por vía intravenosa, pequeñísimas cantidades se pierden por la orina, el sudor y las heces. Durante la menstruación se pierden entre 0.5 a 1 mg. Cuando se administran 200 o más mg en gestantes, no existe ninguna ventaja en relación a dosis menores.

Respuesta clínica a la administración de hierro

De ninguna manera debe entenderse que este elemento es la panacea para el tratamiento de todas las formas de anemia, en cada una de ellas ha de establecerse la etiología y corregirse con los elementos necesarios en cada caso, eso sí, las anemias ferropénicas responden de manera excelente a la administración de hierro. La respuesta favorable se inicia con incremento de los reticulocitos, de inmediato aumentan las cifras de hemoglobina y los eritrocitos, dado por cierto aumento del hematocrito. En corto tiempo se normalizan los valores de volumen corpuscular y hemoglobina corpuscular media la palidez desaparece, mejora la inapetencia, hay mayor actividad, desaparecen la glositis y disfagia, etc. Los distintos preparados de hierro que se venden en el comercio se diferencian por los niveles de absorción que proporcionan, pero se considera ideal un incremento de 0.15 a 0.30 g/100 mi, de hemoglobina diariamente. (Tabla 75-I)

Es un hecho conocido y aceptado que el hierro no estimula la eritropoyesis, su modo de acción está centrado en proporcionar la materia prima que hace falta para la elaboración de hemoglobina.

TABLA 75-I
Relación entre ingesta de hierro de preparaciones farmacéuticas y formación de hemoglobina

Sal de hierro	Unidad posológica (mg)	Hierro elemental (mg)	Absorción estimada %	Absorción estimada mg	Incremento Hb. G/ L /día
Gluconato ferroso	300	35	40	14	0.7
Succinato ferroso	100	35	40	14	0.7
Sulfato ferroso	300	60	28	16.8	0.8
Fumarato ferroso	200	65	30	19.5	0.9
Fumarato ferroso 2 tab.	400	130	22	28.6	12
Sulfato ferroso 3 tab.	900	180	19	34.2	19

El hierro es capaz de coagular las proteínas, por esto la administración IV, masiva provoca embolias múltiples y lleva a la muerte. Cuando se da por vía oral produce estreñimiento pero las más de las veces provoca diarrea, en uno y otro caso pigmenta de negro las heces debido a la producción de sulfuro de hierro en el colon. Menos frecuentemente ocurren náusea y vómito.

Farmacopatología

Con los preparados orales suelen presentarse síntomas de intolerancia a causa de la irritación gástrica que producen: náusea, vómito, diarrea negra, pirosis, cólicos, más raramente ocasionan estreñimiento. Con las formas parenterales pueden ocurrir: caída de la presión, enrojecimiento de la cara, palpitaciones, mareos, astenia, cefaleas, trastornos alérgicos.

La intoxicación aguda es demasiado rara, podría ocurrir en niños a consecuencia de ingesta equivocada de grandes cantidades, las manifestaciones gastrointestinales arriba señaladas lo denuncian fácilmente, en los casos severos ocurrirá shock y muerte. El tratamiento se hace mediante lavado gástrico, administración de vomitivos, hidratación, antidiarreicos, administración de huevos y leche para formar complejos de proteína-hierro menos absorbibles y, de preferencia, siempre que se tenga a disposición administrar deferoxamina, medicamento quelante del hierro del cual se disuelven 10 gramos en 100 ml de solución y se administra por la sonda gástrica.

Usos **clínicos** y **plan de tratamiento**

No debe olvidarse que los preparados de hierro únicamente están indicados en la anemia hipocrómica y microcítica provocada por carencia de hierro. El plan de tratamiento elegirá siempre la vía oral y sólo en raras ocasiones la vía IM, siendo aún más esporádica la vía IV; el tratamiento parenteral solamente se justifica cuando la ingestión de hierro se vea dificultada por:

1) Trastornos de la absorción digestiva (esteatorrea);
2) Intolerancia digestiva para los preparados orales;
3) Rechazo del paciente a la ingesta de hierro (niños, ancianos, pacientes siquiátricos).

La duración del tratamiento debe ser de 4 a 6 meses, tiempo durante el cual se harán rastreos hematológicos, procurando que la ganancia de hemoglobina sea de 0.15 a 0.30 g/100 ml, diariamente, esto es, equivalente al 1%. Las dosis de los distintos preparados se dan en la tabla 75.II

ÁCIDO FÓLICO

Químicamente el ácido fólico o pteroilglutámico es una molécula formada por un anillo de pteridina, ácido paraminobenzoico (PABA) y ácido glutámico, se encuentra ampliamente distribuido en alimentos de origen animal y vegetal: levadura, hígado, legumbres (espinaca, espárrago, lechuga) aunque éstas al ser cocinadas en forma prolongada pierden hasta el 90%

TABLA 75-II
Preparados de hierro para el tratamiento de anemias ferropénicas

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
SULFATO FERROSO (Fer-in-Sol)* (Ferro gradumet)	Or. 300 mg. 3 veces/día	Got. 10-30 ml. Grag. 200 mg. Tab. 525 mg.
GLUCONATO FERROSO (Ferronicum)*	Or. 400 mg. 4 veces/día	Jar. 400 mg. c/tsp. Grag. 200 mg.
FUMARATO FERROSO (Fersamal)*	Or. 200 mg. 3 veces/día	Tab. 200 mg.
SUCCINATO FERROSO (Ferdrómaco)	Or. 115 mg. 3 veces/día	Grag. 115 mg. Jar. 115 mg/10 ml.
HIERRO SORBITEX (Yectofer)*	I.M. 100 mg/día	Amp. 100 mg/2 ml.
HIERRO- DEXTRANO (Hidex)*	I.M. 100 mg/día	Amp. 100 mg/2 ml Amp. 250 mg/5 ml
DEXTRIFERRON (Astrafer)	I.M. 20-40 mg/día	Amp. 20 mg/ml.

Disponible en el mercado ecuatoriano

de folatos. El requerimiento diario de un adulto es no menor a los 50 mcg diarios y la ingesta diaria de ácido fólico oscila entre 50-2000 mcg.

El ácido fólico se absorbe fácilmente en el yeyuno proximal, pero como los folatos presentes en la dieta deben ser hidroxilados requieren la presencia de la enzima pteroilgamma-glutamil-carboxipeptidasa, presente en la membrana de las células mucosas; por ello no es raro que la deficiencia de folatos se produzca cuando hay patología del yeyuno como es esprue tropical y no tropical.

En la sangre, el folato se transporta unido a las proteínas bajo la forma de metiltetrahidrofolato y es transferido por transporte activo a las células, lugar en el cual actúa como dador de radicales metilo útiles para la formación de metilcobalamina y como fuente de tetrahidrofolato (poliglutamatos).

Como el hígado es capaz de metilar el tetrahidrofolato, éste se conduce por la bilis pero se reabsorbe en el intestino, manteniendo un circuito enterohepático que ahorra aproximadamente 200 mcg diarios de ácido fólico.

Varias circunstancias pueden concurrir al déficit de ácido fólico en el organismo, así en los alcohólicos no sólo se afecta la absorción intestinal sino la recirculación entero hepática por la acción tóxica del alcohol sobre el hepatocito, en las mujeres gestantes o que dan de lactar la ingesta del folato puede ser insuficiente en relación con las necesidades, por ello hay que proveerlo en estas etapas con la garantía además que al suplementario en el primer trimestre reduce la incidencia de defectos en el tubo neural; en varias enfermedades intestinales (esprue) la absorción es deficiente; los fármacos como metotrexato, trimetoprim o pirimetamina inhiben la enzima dihidrofolato-reductasa u otros como fenitoína, contraceptivos orales e isoniazida que interfieren en la absorción y almacenamiento, disminuyen las concentraciones plasmáticas de folato y pueden causar anemia megaloblástica.

Este agente debe usarse exclusivamente para corregir las deficiencias de ácido fólico y la administración profiláctica se justifica sólo cuando exista una indicación definida. Debe preferirse la administración oral reservándose la vía parenteral para los síndromes severos de mala absorción. La administración de 0.5 mg, puede ser suficiente para corregir la anemia, dosis altas se indican cuando la deficiencia está acompañada por infección, uremia, artritis, hepatitis, colitis ulcerativa u otras condiciones que suprimen la hematopoyesis, en todo caso no debe excederse la administración de 1 mg diario, ya que los excesos no aumentan el efecto hematopoyético y facilitan la excreción sin cambio por orina. Salvo reacciones menores de tipo alérgico, el ácido fólico tiene excelente tolerancia, cuando se administra en altas dosis puede interferir con el efecto anticonvulsivante de fenitoína, primidona y fenobarbital. Este producto se encuentra en el mercado con el nombre de Folvite en tabletas de 0.1, 0.4, 0.8 y 1 mg, y en ampollas de 10 ml, con 5 mg/ml.

También se encuentra en concentraciones variables en múltiples preparados multivitamínicos.

El ácido formiltetrahidrofólico o ácido folínico que se expende exclusivamente en ampollas, no tiene utilidad para el tratamiento de las anemias megaloblásticas, pero es de incuestionable importancia para corregir las deficiencias hematológicas que conlleva el tratamiento con metotrexate y similares, o prevenir la toxicidad durante el tratamiento de toxoplasmosis o neumocistosis; en uno y otro caso, las dosis oscilan entre 3-9 mg. 3-4 veces diarias por vía intramuscular.

Para otras vitaminas ver capítulos 54 y 55.

ERITROPOYETINA

Nunca dejó de intrigar el hecho de que los habitantes de altura tienen mayor número de glóbulos rojos en relación con los habitantes a nivel del mar; de inicio, sólo se pensó que la hipoxia a la que estaban sometidos en altura era un estímulo para generar mayor número de eritrocitos que compensaran la oxigenación requerida a nivel tisular. En 1906, Paul Carnot de la Universidad de París, describía una sustancia capaz de activar la hematopoyesis en animales con sangría artificial, a la cual llamó hemopoietina: inyectó suero de conejos anémicos a conejos sanos y observó en estos incrementos de los glóbulos rojos. Varios investigadores criticaron la metodología y propuesta de Carnot, pero Muller, seis años más tarde, trabajando con ratas y cobayos, confirmó los hallazgos de Carnot. Bonsdorff en 1948 usó por primera vez el término eritropoyetina para reemplazar el de Carnot y designar el factor humoral responsable de la estimulación en la proliferación eritrocitaria.

Para 1953, Alian Erslev modificó el experimento original de Carnot y confirmó en conejos que la eritropoyetina (EPO) aumentaba dramáticamente el número de hematíes nucleados de la médula, el número

de reticulocitos y el hematocrito; más tarde, Jacobson en la Universidad de Chicago, determinó que la EPO se formaba en el riñon y sólo en 1985 se alcanzó el clonado de esta hormona que permitió su producción para uso clínico.

Se trata de una hormona de naturaleza glicoproteica formada por 193 aminoácidos de los cuales 27 son separados durante el proceso de secreción, tiene un peso molecular de 34000 daltons, se encuentra abundantemente glicosilada con el objeto de aumentar la duración del efecto aunque ello no repercute en la actividad biológica.

El sitio primario para la producción de EPO son las células peritubulares del túbulo proximal del riñon aunque existe un origen extrarrenal de la hormona confinado fisiológicamente a las células de Kufer del hígado, que al parecer trabajan con mayor celeridad en condiciones de estrés y en el feto, se forma también en las glándulas salivales y patológicamente en tumoraciones hepáticas (hepatomas), uterinas (fibromiomas), renales (carcinoma primario), feocromocitomas y otros tumores.

Las células productoras de EPO no la tienen almacenada, de modo que se forma de novo y la tasa de formación es una respuesta a la relación entre suplemento existente de oxígeno y demanda; en efecto, en condiciones de anemia o hipoxemia, la síntesis renal de EPO aumenta en 100 veces. La secuencia fisiológica para la formación de EPO consulta este ordenamiento: la tensión de oxígeno sanguíneo es detectada por un sensor de oxígeno ubicado en la vecindad del túbulo proximal; este sensor es una proteína con hem que es exquisitamente dependiente de la tensión de 02 a la cual las células productoras de EPO son expuestas.

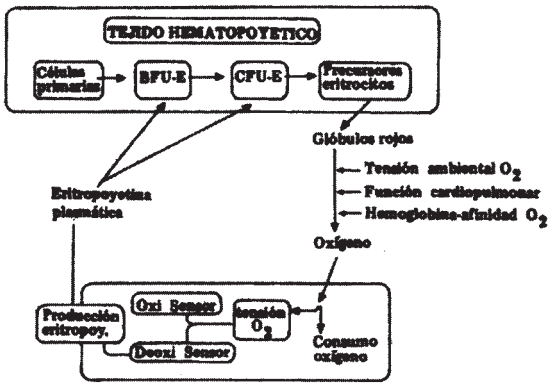
Cuando la tensión de 02 es suficientemente baja, la proteína-hem tiene una conformación deoxi (activa) y dispara una aumentada expresión genética de EPO, inversamente, si la tensión de 02 es suficiente, la proteína-hem tiene una conformación oxi (inactiva) y no estimula la producción de EPO (Fig. 75.1).

La hormona actúa directamente sobre las células precursoras de eritrocitos de la médula ósea, facilitando su proliferación, estimula las unidades formadoras de colonias y produce un dramático abastecimiento de precursores que son conducidos hasta la maduración terminal; sin embargo, este trabajo hormonal puede ser interrumpido por enfermedad renal, daño estructural de la médula o bien, deficiencia de hierro; recuérdese que la médula no responde aún a dosis elevadas de EPO si hay hierro insuficiente a su disposición.

La EPO actúa sobre receptores de membrana ubicados en las células precursoras de eritrocitos de la médula ósea: BFU-E y CFU-E, estimulando no sólo su proliferación sino su diferenciación; los progenitores eritroides más tempranos son los BFU-E y constituyen aproximadamente el 0.01% de las células nucleadas de la médula ósea, las CFU-E (unidades formadoras de colonias de eritrocitos) proceden de las anteriores, existen en 0.1% de concentración en la médula y son más sensibles que las anteriores a la acción de la EPO. En cada célula existen aproximadamente 800-1000 receptores, de los cuales 300 son de alta afinidad, están formados por 507 aminoácidos, contienen un simple dominio membranario y muestra un alto grado de homología con la cadena del receptor para interleukina-2.

Debido a su naturaleza polipeptídica, no se absorbe por vía oral por ello su administración es exclusivamente parenteral. Cuando se administra por vía IV, la vida media es de 5-7 horas con un volumen de distribución igual al volumen plasmático, por vía subcutánea la vida media es de 24 horas y su pico de concentración plasmática se alcanza después de las primeras 5 horas. La vía subcutánea mimetiza mejor la respuesta fisiológica a la hipoxia y da mejores resultados que la intravenosa. El aclaramiento plasmático es rápido y la hormona se concentra en hígado, riñon y médula ósea.

El mecanismo de intemalización no es conoci-



75.1 Diagrama explicativo de la regulación que ejerce EPO sobre eritropoyesis.

do, pero se observa incremento intracelular de calcio y araquidonato, a través de los cuales seguramente ejerce su acción.

El advenimiento de la eritropoyetina humana recombinante, rHuEPO, no solo ha facilitado la comprensión de varias de sus acciones sino que ha permitido su uso en clínica; es útil para tratar la anemia que acompaña a la insuficiencia renal crónica, en las transfusiones autólogas, anemia de prematuros y aquella que suele observarse en varias enfermedades crónicas, cáncer y SIDA.

Se administra a razón de 50-200 Unidades/Kg tres veces por semana, esta dosificación permite mantener el hematocrito sobre 30% en pacientes sometidos a hemodiálisis; en todo caso, la monitorización con cifras de hematocrito debe realizarse al menos una vez por semana; cuando el incremento de estas cifras es superior a 4% en un par de semanas, la dosis debe ser reducida, en cambio, si el hematocrito no aumenta siquiera 5% en 2 meses, la dosis debe aumentarse.

Están disponibles dos formas de eritropoietina recombinante: **epoetin α** y **β** una nueva forma farmacéutica **darbopoietina** con $t_{1/2}$ más prolongada, se presenta en vials con albúmina humana conteniendo 2000, 4000 o 10000 Unidades para administración IV o subcutánea. Es una sustancia segura para manejo clínico, pero deben cuidarse ascensos de presión sobre todo cuando la subida de hematocrito es rápida, muy rara vez pueden asomar convulsiones y exige que se ajusten las dosis de drogas antihipertensoras, en pacientes sometidos a esta terapia.

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES

Se trata de glucoproteínas obtenidas por ingeniería genética para uso clínico, que actúan en cantidades muy pequeñas y que endógenamente son producidas por fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células T; suele actuar en forma sinérgica con otros factores de crecimiento estimulando proliferación y diferenciación de una o varias líneas de células mieloides, pero pueden favorecer además la función de granulocitos y monocitos maduros: fagocitosis, producción de superóxidos, emigración leucocitaria, formación de anticuerpos.

Se listan a continuación las siglas que a nivel internacional se utilizan para abreviar los nombres de estas sustancias:

BFU = Unidades formadoras de brotes.
CFU = Unidades formadoras de colonias.
CSF = Factor estimulante de colonias.
G-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos.
M-CSF = Factor estimulante de colonias de macrófagos.
GM-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos.
SCF = Factor de células madre.

Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (sargramostin, molgramostin).

Es una glucoproteína de 127 aminoácidos producida por la técnica del DNA recombinante con una secuencia de AA similar al producto natural que administrada clínicamente favorece la diferenciación y maduración de células de la línea blanca: granulocitos, macrófagos y monocitos. El GM-CSF asociado a otros factores de crecimiento estimula la división y crecimiento, por estímulo de las CFU de otras líneas celulares: megacariocitos y progenitores eritroides. La manifestación clínica más notoria es la reducción en la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a transplante de médula ósea o que reciben quimioterapia mielosupresiva. También actúan sobre células maduras manteniendo su función y viabilidad como ser: capacidad para producir citoquinas, acción bactericida y tumoricida de eosinófilos y macrófagos.

Se han aprobado para este factor de crecimiento las siguientes indicaciones:

a) Inicio de quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda para reducir el tiempo de neutropenia y la incidencia de infecciones severas.
b) Transplante de médula ósea autólogo u homologa.
c) Transplante de células madre para recolección por leucoferesis.
d) Transplante profiláctico de la Enfermedad de injerto contra huésped (EICH).
e) Estimulación de mielopoyesis en trastornos severos que requieren incremento indispensable y urgente de la serie blanca: SIDA, mielodisplasia, anemia aplástica. Se ensaya en otras patologías pero aún no se aprueba su uso regular.

La mayor parte de las reacciones adversas producida por **sargramostin o molgramostin** son controlables y no obligan la suspensión de su administración; con la primera dosis, los pacientes muy sensibles presentan rubor, hipotensión, náusea, vómito, disnea, secuestro de granulocitos en la circulación pulmonar que lleva a hipoxemia; cuando se administran dosis altas puede presentarse malestar generalmente osteomuscular intenso, síndrome gripal, diarrea, exantema, vasculitis cutánea, epistaxis, presencia de anticuerpos, anafilaxia. (Capítulo 42)

Sargramostin se administra a razón de 250 mcg/m2/día por vía endovenosa entre 4-24 horas durante un tiempo no mayor de 21 días. Molgramostin se administra en dosis de 5-10 mcg/Kg/día en un tiempo de 4-6 horas y por períodos de duración entre 7-10 días. Con este preparado también se usa la vía subcutánea a razón de una vez por día durante 7-10 días.

El primero se presenta en el comercio con el nombre comercial de **Leukine** en vials que contienen 250 y 500 mcg; el segundo se presenta con el nombre comercial de **Leucomax** en vials de 150, 400 y 700 mcg/ml.

Factor estimulante de colonias de granulocitos: filgrastim, lenograstim.

También se produce por tecnología de DNA recombinante utilizando cepas de Escherichia coli, es una glucoproteína de 175 AA con una secuencia muy similar al producto natural excepto una metionina terminal, tiene un peso molecular de 18.800 daltons. Esta sustancia es más selectiva, actúa estimulando CFU-G para incrementar la producción de neutrófilos pero actuando en células maduras favorece la fagocitosis y su actividad citotóxica. Se administra también por vía intravenosa pero cuando se da por vía subcutánea, la absorción es adecuada obteniéndose concentraciones plasmáticas óptimas en 2-8 horas; el volumen de distribución llega a 150 ml/Kg y la vida media alcanza 3.5 horas.

Tiene las mismas indicaciones que GM-CSF; cuando la administración es de corta duración puede presentarse dolor músculo esquelético y disuria, en tratamientos a largo plazo hay trombocitopenia, epistaxis, cefalea, diarrea, vasculitis cutánea.

Filgrastim se administra en dosis de 5-10 mcg/Kg/día ya sea IV o SC; la infusión IV puede hacerse en 15-30 minutos o en perfusión continua por 24 horas según los casos y la necesidad. Los ajustes de dosificación y aun la vía se escogen conforme la respuesta monitorizada con biometrías frecuentes. Lenograstim se da en dosis de 150 mcg/m2/día, pero en tratamientos prolongados no se excede de 28 días continuos.

Filgrastim se conoce en el comercio con el nombre de **Neupogen** y se presenta en ampollas de 300 mcg/1 ml.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BAUER, C. and KURTZ, A.: Oxygen sensing in the kidney and its relations to erythropoietin formation. Ann. Rev. Physiol. 51:845, 1989.

GARNICK, M.B. (ed): Erythropoietin in clinical applications. Marcel Dekker, Inc. New York, 1990.

GOODNOUGH LT, MONK TG, ANDRIOLE GL. Erythropoietin therapy. N. Engl J. Med, 336:933, 1997.

HERNÁNDEZ - BRONCHUD, M. Growth factors and cáncer. Br. J. Hosp. Med. 53:20, 1995.

HOELTZER, D. Hematopoietic growth factors. Not wther, but where and where. N. Engl. J. Med. 336:1822, 1997.

KHAN, M.A. et. al: Haemopoietic growth factor GM-CSF for aplastic anemia in children; Lancet 345:199, 1995.

REFSUM H. Folate, vitamina B12 and pregnancy outcome. Br J Nutr 85 (Suppl 2): 5109,2001

SÁNCHEZ FAYOS, J.: Tratamiento de las anemias. Inf Ter. Seg. Soc. 9:229, 1985.

SCHIMPFF, S.C. Growth factors and empiric therapy with antibiotic: should they be used. concurrently. Ann. Intern. Med. 121:538, 1994.

CAPÍTULO 76

FÁRMACOS ANTIGOTOSOS

Luis Darquea

INTRODUCCIÓN

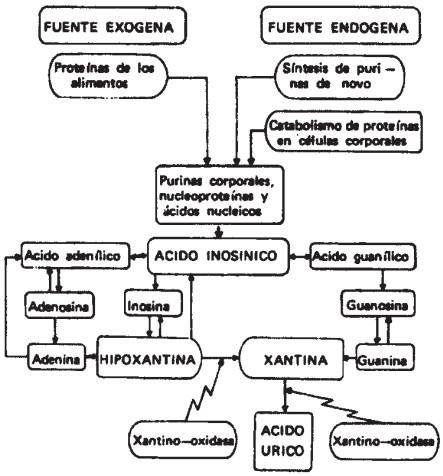
Se denominan antigotosos a los medicamentos cuyo efecto es la reducción de los niveles sanguíneos elevados de ácido úrico, sea por inhibición de la síntesis o facilitación de la eliminación.

La gota es una enfermedad metabólica familiar caracterizada por episodios recurrentes de artritis aguda, debida al depósito de urato monosódico en las articulaciones y cartílagos. En muchos casos se depositan grandes cantidades de uratos (tofos) en las articulaciones, tejidos periarticulares y en ciertos lugares subcutáneos. El riñon también puede ser afectado por cálculos de ácido úrico. La gota se asocia usualmente con niveles plasmáticos altos de ácido úrico, sustancia poco soluble que constituye el producto final mayor del metabolismo de las purinas.

La hiperuricemia puede deberse a un error hereditario del metabolismo, a una retención patológica del ácido úrico o a ambas condiciones. En los procesos mieloproliferativos (mieloma), policitemia, nefropatías crónicas, existe una mayor producción de ácido nucleico y aumento de ácido úrico en sangre. Igualmente, algunos diuréticos tiazídicos como efecto secundario producen hiperuricemia.

Para el mejor entendimiento del tratamiento de la hiperuricemia y de la gota es oportuno revisar brevemente la fisiopatología del metabolismo nucleoproteico. (Fig. 76.1)

Las purinas en el curso de su metabolismo se transforman en ácido úrico. Existen 2 fuentes de purinas: exógena (alimentos) y endógena (por síntesis de novo y catabolismo celular). El metabolito clave es la hipoxantina para a través de la xantina formar ácido úrico, con intervención de la enzima xantinooxidasa.



76.1 Metabolismo de las núcleoproteinas hasta la producción de ácido úrico, metabolico excretado por riñón.

La formación del ácido úrico es por tanto dependiente de la *generación de hipoxantina* y de la presencia de enzimas que la oxidan o regeneran el *ácido inosínico.* El ácido úrico es el resultado final de purinas libres, ácidos nucleicos tisulares y de la síntesis endógena de purinas que se eliminan mediante secreción tubular proximal por vía renal. Cifras mayores a los 7mg/dl son consideradas como hiperuricemia.

El tratamiento de esta enfermedad apunta principalmente al alivio del ataque agudo de gota, a la prevención de la recurrencia de episodios gotosos y litiasis por uratos.

Clasificación.

1. **Fármacos útiles en el ataque articular agudo:**

   a) Inhibidores de la migración leucocitaria en la articulación, (colchicina)
   b) Analgésicos antiinflamatorios, (naproxeno, indometacina, fenilbutazona)

2. **Fármacos modificadores del error metabólico purínico:**

   a) Agentes uricosúricos: probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona.
   b) Inhibidores de la síntesis de ácido úrico: alopurinol.
   c) Agentes uricolíticos: rasburicasa.

La terapia del ataque agudo de artritis gotosa se basa en los conocimientos actuales de los eventos fisiopatológicos que ocurren en la enfermedad. Los cristales de urato son inicialmente fagocitados por los *sinoviocitos* los cuales entonces liberan prostaglandinas, enzimas lisosomales e interleuquina 1. Atraídos por factores quimiotácticos los *polimorfonucleares* migran al espacio articular e incrementan y ponen en marcha el proceso inflamatorio. En *etapas tardías* del ataque se incrementa el número de fagocitos *mononucleares* (macrófagos) que fagocitan los cristales de urato y liberan más mediadores inflamatorios. La secuencia de estos eventos sugiere que la mayoría de agentes efectivos para el manejo de la inflamación aguda inducida por los cristales de urato son aquellos que *suprimen las diferentes fases de activación leucocitaria.* Antes de iniciar la terapia crónica para la gota, los pacientes en quienes la hiperuricemia está asociada con gota y litiasis por uratos, deben ser claramente distinguidos de aquellos que padecen solamente de hiperuricemia. En pacientes asintomáticos hiperuricémicos la eficacia de la terapia a largo plazo no ha sido comprobada. En algunos momentos particulares de la vida los niveles de ácido úrico pueden estar sobre los dos desvíos estándar del promedio sin que generen consecuencias.

COLCHICINA

Colchicina es un alcaloide aislado del autumn crocus, Colchicum autumnale (azafrán de pradera) de la familia de las liláceas. Se presenta en forma de polvo o escamas amarillas que se obscurecen por acción de la luz.

Ha sido usada desde hace más de 2000 años, considerada como un remedio clave para la artritis gotosa. Por su eficacia en el ataque agudo de gota, se le ha concedido un valor diagnóstico y además es un profiláctico eficaz contra ella. Sólo ocasionalmente es efectiva en otro tipo de artritis y no brinda analgesia en ningún otro tipo de dolor.

Farmacocinética.

Es absorbida rápidamente luego de su administración oral y alcanza picos plasmáticos en las primeras 2 horas. Se concentra principalmente en hígado, intestino y riñones Sus metabolitos son excretados principalmente por heces y parcialmente (10%-20%) por el tracto urinario.

La administración intravenosa da respuestas muy rápidas y evita las molestias gástricas que produce la vía oral.

Efectos farmacológicos

La colchicina alivia dramáticamente en 12 a 24 horas la inflamación y el dolor de la artritis gotosa sin alterar el metabolismo o la excreción de uratos y sin otros efectos analgésicos. Produce su efecto antiinflamatorio por su ligadura proteica con la tubulina intracelular previniendo su polimerización dentro de los microtúbulos y llevando a la *inhibición de la migración leucocitaria y fagocitosis en la articulación.* Por este mecanismo también *inhibe la formación de leucotrieno B4.* Algunos efectos adversos son producidos por la inhibición de la polimerización de la tubulina y mitosis celular en metafase debido a la falla en la formación del uso.

La colchicina es un fármaco antimitótico y se le utiliza ampliamente de manera experimental para estudiar la división y función celularres.

Indicaciones.

La colchicina ha sido tradicionalmente usada para aliviar la inflamación de la artritis gotosa aguda. Aunque es más específica en la gota que otros agentes antiinflamtorios no esteroidales, estos son preferidos a causa de que no se asocian a los cuadros diarréi-cos que produce la colchicina. La colchicina es preferida en cambio para *la profilaxis de los episodios recurrentes de artritis gotosa,* es efectiva para la profilaxis de los ataques agudos de fiebre del Mediterráneo familiar y para evitar y tratar la amiloidosis en dichos enfermos. Puede dar un leve beneficio en la artritis de la sarcoidosis y en la cirrosis biliar primaria mejorando las pruebas funcionales hepáticas y quizá la supervivencia. La colchicina también se ha utilizado para combatir diversas dermatosis, incluidas la psoriasis y síndrome de Behcet.

Farmacopatología

La colchicina *causa frecuentemente diarrea y* ocasionalmente puede causar náusea, vómito y dolor abdominal, raramente causa pérdida del pelo y depresión de la médula ósea, neuritis periférica y miopatía. La intoxicación aguda por grandes dosis no terapéuticas del alcaloide se caracteriza por dolor de garganta, diarrea sanguinolenta, shock, hematuria y oliguria. Depresión del SNC ascendente ha sido reportada. El tratamiento es de soporte.

Dosis.

Para el ataque agudo de gota la dosis usual de colchicina es usualmente de 0.5 a 1 mg, seguida por 0.5 mg, cada 2 horas *hasta que el dolor se alivie o aparezca náusea o generalmente diarrea.* Puede utilizarse la vía IV si es necesario, pero cabe recordar que dosis tan pequeñas como 8 mg, pueden ser fatales. La dosis recomendada es de 2 mg, diluidos en 10 a 20 ml de solución salina fisiológica. No se aconseja sobrepasar los 4 mg, con este esquema. A fin de evitar la acumulación del medicamento su administración no debería repetirse antes de los 7 días. La dosis profiláctica de colchicina es de 0.5 a 1 mg, una a tres veces por día.

El ácido trimetilcolchicínico, derivado de la colchicina parece ser útil y mejor tolerado que la colchicina.

LOS AINE EN LA GOTA.

Además de la inhibición de la prostaglandín sintetasa, los AINE también inhiben la fagocitosis de los cristales de uratos. La indometacina puede ser usada como tratamiento inicial de la gota o como una droga alternativa cuando la colchicina no es efectiva o causa muchas molestias. La indometacina es el agente más frecuentemente utilizado actualmente para tratar la gota aguda. 3 a 4 dosis de 50 mg, cada 6 horas son dadas; cuando la respuesta ocurre, la dosis es reducida a 25 mg, 3 o 4 veces al día por 5 días.

Otros AINE también han sido usados con éxito en los episodios agudos, excepto aspirina, otros salicilatos y tolmetín. Los antiinflamatorios COX-2 selectivos sujetos a las restricciones actuales son también útiles (Capitulo 43)

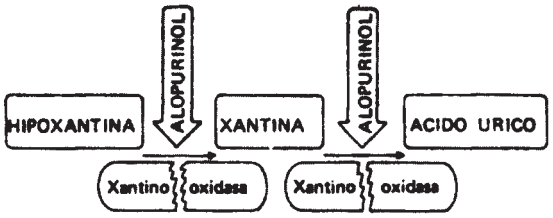
AGENTES URICOSÚRICOS

Probenecid y sulfinpirazona son agentes pertenecientes a este grupo, empleados para reducir las existencias corporales de urato en pacientes con *gota tofácea* o aquellos con incrementos frecuentes de *ataques agudos de gota.* En los pacientes que secretan grandes cantidades de ácido úrico, los uricosúricos no deben utilizarse para evitar la formación de cálculos de ácido úrico.

Los uricosúricos son ácidos orgánicos y como tales, actúan en los sitios de transporte aniónico de los túbulos renales. La sulfinpirazona es un metabolito de un análogo de la fenilbutazona. El probenecid es una sulfonamida derivada del ácido benzoico desarrollada originalmente para inhibir la secreción tubular renal de la penicilina y prolongar así sus niveles sanguíneos, inhiben también la reabsorción tubular de varios ácidos orgánicos, entre ellos del ácido úrico.

Efectos farmacológicos

Fisiológicamente un elevado porcentaje de ácido úrico filtrado libremente por el glomérulo es reabsorbido y secretado en el segmento medio del túbulo proximal. El probenecid y la sulfinpirazona y altas dosis de aspirina afectan estos sitios de transporte por lo que la reabsorción conseguida de ácido úrico en el túbulo proximal decrece ocasionando su eliminación. *Las dosis bajas de aspirina para uso analgésico o antipirético causan retención de ácido úrico por inhibición de un transportador secretorio y por eso no debe usarse como analgésico en pacientes con gota.*



76.2 Niveles de bloqueo de alopurinol en la formación del ácido úrico.

Probenecid también disminuye la excreción urinaria de ácido aminosalicílico, ácido pantoténico y 17 cetosteroides.

Así como la excreción urinaria de ácido úrico aumenta, decrece el reservorio de uratos, aunque las concentraciones plasmáticas no son grandemente reducidas. En los pacientes que responden favorablemente, los depósitos tofáceos de urato pueden ser reabsorbidos, con el alivio de la artritis y remineralización del hueso. *Con el incremento resultante en la excreción del ácido úrico, la predisposición a la formación de cálculos renales se incrementa por lo que se debe mantener un volumen urinario alto y por lo menos en un inicio mantener el pH de la orina sobre 6.*

Farmacocinética.

El probenecid es completamente reabsorbido por los túbulos renales y lentamente metabolizado por glucoronoconjugación para ser eliminado por el riñon mediante una cinética de eliminación de orden cero, que le confiere elevado riesgo de acumulación. La sulfinpirazona o sus derivados hidroxilados activos son excretados por el riñon. Así la duración de su efecto luego de la administración es casi tan larga como la del probenecid. (aproximadamente 10 horas)

Indicaciones y dosis.

La terapia uricosúrica debe ser iniciada si varios ataques de artritis gotosa han ocurrido, cuando hay evidencia de aparición de tofos o cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico en pacientes con gota son tan altos que los daños tisulares son casi inevitables. La terapia no debería iniciarse hasta después de 2 a 3 semanas del ataque agudo. El probenecid se inicia con una dosis de 500 mg, diarios por vía oral en dosis divididas que puede incrementarse hasta un gramo diario luego de una semana. Para elevar los niveles plasmáticos de penicilina y prolongar su vida media se administra 1 g 30 minutos antes del antibiótico. Sulfinpirazona se inicia con una dosis oral de 200 mg, diarios la que puede incrementarse hasta 400 a 800 mg, diarios a ser administrada con las comidas para reducir los efectos adversos gastrointestinales.

Farmacopatología.

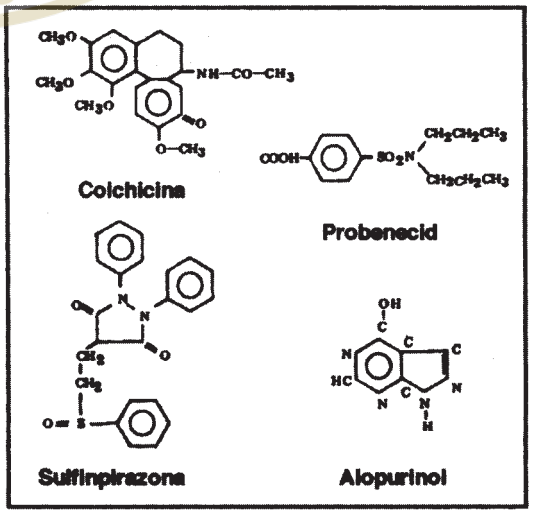
Los efectos adversos no constituyen una base para preferir uno u otro agente uricosúrico. Las dos drogas causan irritación gastrointestinal aunque la sulfinpirazona es más activa en este sentido. El probenecid es más propenso a causar dermatitis alérgica pero el rash puede aparecer con el uso de cualquiera de los dos componentes. Se ha reportado síndrome ne-frótico con el uso de probenecid. Las dos drogas aunque raramente pueden causar anemia aplástica.

Contraindicaciones y precauciones.

Es necesario mantener un volumen urinario alto con la ingesta de abundante líquidos así como alca-linizar la orina con bicarbonato para disminuir la posibilidad de formación de cálculos. La aspirina impide el efecto uricosúrico del probenecid y de la sulfinpirazona.

BENZBROMARONA

Es un derivado del benzofurano y como tal análogo de amiodarona por lo cual se la promovió como antiarrítmico y dilatador coronario, actualmente se la utiliza como agente uricosúrico. Su mecanismo de acción es similar al del probenecid y sulfinpirazona, pero se muestra más efectiva asociada al alopurinol



76.3 Estructura química de los principales fármacos antigotosos

Después de su administración oral es rápidamente absorbida, a las 4 horas se alcanzan sus concentraciones plasmáticas útiles. Se metaboliza a derivados no halogenados y monobromina que poseen actividad uricosúrica.

Su principal efecto indeseable es irritación gastrointestinal así como promueve la formación de cálculos de urato.

Se presenta como polvo micronizado y es efectivo en dosis diarias de 40-80 mg, en una sola toma, pues el efecto se prolonga por 48 horas.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO ÚRICO

ALOPURINOL

Una alternativa para incrementar la excreción de ácido úrico en el tratamiento de la gota es reducir su síntesis por inhibición de la xantino-oxidasa con alopurinol, sustancia análoga de la hipoxantina que sirve de sustrato a la enzima a la cual inhibe. (Figura 76.2)

Los agentes uricosúricos incrementan la excreción renal de urato, en cambio el alopurinol inhibe el paso terminal de la biosíntesis de ácido úrico. (Fig. 76.3)

Mecanismo de acción.

Las purinas dietéticas no son una fuente importante de ácido úrico. Cuantitativamente las cantidades importantes de purina provienen de los aminoácidos, formatos y dióxido de carbono del cuerpo. Los ribonucleótidos de purina no son incorporados en los ácidos nucleicos y aquellos que derivan de la degradación de los ácidos nucleicos son convertidos en xantina o hipoxantina y oxidados a ácido úrico. Este último paso es inhibido por el alopurinol con una caída en el plasma de los niveles de uratos y una disminución en la cantidad del reservorio de uratos con una consecuente elevación de la xantina e hipoxantina más solubles. Por lo antes mencionado con alopurinol hay una menor producción de ácido úrico con excreción renal normal, regularizándose sus niveles séricos. No interrumpe la biosíntesis de purinas vitales y carece de acción antiinflamatoria y analgésica.

Farmacocinética.

Administrado por vía oral se absorbe aproximadamente el 80%, sus picos plasmáticos se los encuentra a los 30 - 60 minutos, su tiempo de vida media es de 2-3 horas. Como el ácido úrico el alopurinol es metabolizado por la xantino oxidasa a ***aloxantina,*** u oxipurinol metabolito que retiene la capacidad inhibitoria sobre la xantino oxidasa por el tiempo suficiente (18 - 30 horas) como para permitir la administración de alopurinol una sola vez al día, lo que en tratamientos crónicos juega un papel terapéutico importante.

Farmacopatología.

Ataques agudos de artritis gotosa ocurren al inicio del tratamiento con alopurinol cuando los cristales de urato empiezan a abandonar los tejidos y los niveles plasmáticos se encuentran por debajo de lo normal. Para evitar esto, se debe administrar colchicina al inicio de la terapia con alopurinol a menos que el alopurinol esté siendo usado en combinación con probenecid o sulfinpirazona.

Puede ocurrir intolerancia gastrointestinal, sabor metálico, vértigo, cefalea, neuritis periférica y vasculitis necrotizante, depresión de la médula ósea, y raramente anemia aplástica. Toxicidad hepática y nefritis intersticial han sido reportadas así como reacciones alérgicas de piel y raramente cataratas.

Indicaciones y dosis.

El tratamiento de la gota con alopurinol, como con agentes uricosúricos, se empieza con la expectativa de que éste puede continuar por años o por toda la vida. Aunque frecuentemente el alopurinol es droga de primera elección para la reducción de los uratos, son más racionales indicaciones las siguientes: *gota tofácea* crónica en la cual se consigue una reducción más rápida de los tofos que con los uricosúricos, en pacientes con gota en quienes en la orina de 24 horas el ácido úrico sobre las purinas libres de la dieta excede los *600-700 mg,* cuando el probenecid o sulfinpirazona no puedan ser utilizados por sus *efectos adversos o falta de eficacia,* en caso de *cálculos renales recurrentes,* en pacientes con *mal funcionamiento renal,* cuando los *niveles de ácido úrico están muy elevados.*

Lo ideal es reducir los niveles de ácido úrico a menos de 6.5 mg/dL.

Además el alopurinol es usado en uricopatías secundarias, es indicado para prevenir la uricosuria masiva que sigue a la quimioterapia anticancerosa y que de otra forma permitiría la formación de cálculos renales y como antiprotozoárico. Alguna actividad

tiene contra lehsmaniasis. En pacientes sometidos a cirugía coronaria tiene utilidad toda vez que en situaciones como isquemia y reperfusión de tejidos hay producción de superóxidos al incrementarse la actividad de la xantino-oxidasa.

La dosis inicial de alopurinol es de 100 mg,/día pudiendo incrementarse a 300 mg, según la respuesta. Colchicina o un AINE podrían ser administrados durante la primera semana de tratamiento con alopurinol para prevenir los episodios de artritis gotosa que algunas veces pueden ocurrir.

Interacciones y contraindicaciones.

En terapia concomitante con mercaptopurina, sus dosis se deben reducir en un 75%. Alopurinol también puede incrementar el efecto de la ciclofosfamida. Alopurinol inhibe el metabolismo del probenecid y anticoagulantes orales y puede incrementar la concentración de hierro hepático, por esto no conviene administrárselos de modo conjuinto. No se aconsejan en embarazo, lactancia, hipotiroidismo y niños.

FÁRMACOS URICOLÍTICOS.

Se inscribe en este grupo la **rasburicasa** , sustancia obtenida del Sacharomices cerevisiae, es una urato-oxidasa recombinante de 301 aminoácidos que cataliza y acelera la oxidación de ácido úrico al producto metabolico final, la alantoina, sustancia 10 veces más hidrosoluble que el precursor.

Es inmunógena y puede favorecer la formación de anticuerpos, estos dan severas reacciones de hipersensibilidad hasta llegar a la anfilaxia. Producen metahemoglobinemia y en sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa pueden inducir hemolisis severa.

Se han notificado casos de metahemoglobinemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia por lo que los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. La fiebre es más frecuente mientras que las náuseas, vómito, diarrea y cafalea son menos frecuentes.

Está recomendada para pacientes pediátricos con neoplasias de rápida proliferación como leucemias, linfomas o tumores sólidos malignos y que sea en forma espontánea por necrosis tumoral o luego de la quimioterapia ocasionan una hiperucemia secundaria al síndrome de lisis tumoral SLT). Su acción es inmediata observándose un decremento del ácido en apenas 4 horas con niveles más bajos de creatinina y menor nesecidad de hemodiálisis que alopurinol. Rasburicasa parece segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan en neonatos con nefropatía por ácido úrico durante el período neonatal.

Se administra en dosis de 0.15-0.20 mg / kg /dia durante 5 dias. Se presenta en viuals de 1.5 mg, al cual se lo disuelve en agua y luego se aumenta solución salina hasta un volumen de 50 ml que se perfunde durante 30 minutos.

Después de la perfusión de rasburicasa a una dosis de 0.20 mg/kg/día, el estado estacionario se alcanza en 2-3 días. El volumen de distribución es de 110-127 ml/kg en pacientes adultos, siendo similar al volumen vascular fisiológico. Por una proteina se degrada por hidrólisis péptica. La semivida terminal media varia entre 15.7 a 22.5 horas y el aclaramiento renal es aproximadamente de 3.5ml/h/kg.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática no es necesario ajustar la dosis

TABLA 76-I
Principales medicamentos antigotosos

NOMBRE GENERICO	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
Alopurinol (Urosín)*	Or. 100 mg/día Se puede elevar paulatinamente hasta 800 mg/día.	Tab. de 100 y 300 mg
Colchicina (Artrichine)*	Or. 0.5 mg c/2-3 h. no pasar de 4 mg IV 2 mg en 10 ml de sol. salina.	Tab. de 0.5 g Amp. de 0.5 g por ml.
Febuxostat (Urolic)	Or.40-80 mg/dia	Tab. 40 y 80 mg.
Probenecid (Benemid)*	Or. 250 mg c/12 h por una semana. Ir elevando.	Tab. de 0.5 g
Sulfinpirazona (Anturane)	Or.100-200 mg c/12 h. Se puede elevar.	Tab. Cáp. de 100 y 200 mg
Benzbromarona (Azubromaron)	Or. 40-80 mg en una sola toma al día.	Tab. de 40 y 50 mg.

* Disponibles en Ecuador

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BERTRAM G. Katzung: Farmacología Básica y Clínica.Cap 36. Novena edición. Ed El Manual Moderno 594, 2005

DE VRIES, TPGM. HENNING,RH et al. Guía de la Buena Prescripción. Manual Práctico. Ed. especial para el Programa Remediar OPS/OMS en Argentina 87, 2007

GONZÁLEZ, M. LOPERA, A. ARANGO, A.: Manual de Terapéutica. Capítulo 1. Analgésicos. Quebecor World Bogotá S.A. 2002, 18-19.

GOODMAN & GILMAN.: Las BasesFarmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición Vol. I. Capítulo 27 Analgésicos-Antipiréticos y Antiinflamatorios, Y Fármacos Antigotosos. McGraw-Hill Interamericana Editores.

ROCHE A. Efficacy of rasburicase in hyperuricemia secondary to Lesch-Nyhan syndrome Amj Kidney Dis ol april 53(4):677, 2009

SANCHEZ Tatay, V; López Castilla, J.D.; Carmona Ponce, J.M.; Pérez Hurtado, J.M.; Quiroga Cantero, E.; Loscertales Abril, M. Rasburicasa versus alopurinol como tratamiento de la hiperucemia en el síndrome de lisis tumoral. An Pediatr (Barc). 2010, 72: 103-10. Vol.72 num 02.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 77

FÁRMACOS PARA TRATAR LAS DISLIPIDEMIAS

Juan Carlos Maldonado
Juan Páez Moreno

ATEROESCLEROSIS

Es una condición patológica que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, con lesiones ricas en lípidos (ateromas) que se desarrollan en la túnica íntima que reviste los vasos sanguíneos, esto es, la capa interna formada por endotelio, su membrana basal y tejido conectivo laxo subendotelial. Estas lesiones causan disfunción arteial, obstrucción del flujo sanguíneo e isquemia, predisponiendo al aprecimiento de enfermedadescomo: angiopatía coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cerebro vascular isquémica y enfermedad vascular periférica.

La arteroesclerosis es una enfermedad progresiva en la cual se detectan varios estadios de desarrollo del ateroma, desde estrías grasas hasta placas fibrosas que tienden a calcificarse y obstruir la luz del vaso. Sin embargo, la oclusión aguda generalmente ocurre por algún trombo que ocurre en el sitio y facilitado por la placa cuando esta se rompe o fisura.

El manejo de esta enfermedad involucra el tratamiento de sus manifestaciones clínicas específicas y el control de los factores de riesgo para reducir el apareciemiento de accidentes cardiovasculares.

La enfermedad cardíaca coronaria es un problema de salud pública mundial tanto en países industrializados como en países en vias de desarrollo, es la principal causa de muerte y si bien en USA los accidentes vasculares relacionados con ateroesclerosis están disminuyendo, en Ecuador el fenómeno crece, en efecto, según datos del INEC, para el año 2002 el 17.7% de todas las causas de muerte fueron imputables a trastornos de esta naturaleza, cifra que correspondió a 20.3 muertes por cada 100.000 habitantes.

FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS

Se considera factor de riesgo a todo agente que actuando sobre el ser humano, ocasiona mortalidad, morbilidad o deja secuela reversible o irreversible. Este término fue enunciado por primera vez en el estudio Framingham de 1948, que contribuyó al conocimiento de la relación entre ciertos aspectos del modo de vida y las enfermedades cardiovasculares.

Al identificar un factor de riesgo e incidir sobre el, se producen beneficios para el paciente o el grupo poblacional en intervención. Los factores son modificables y no modificables; los primeros son : hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad,

sedentarismo, fibrinógeno, hipertrofia ventricular izquierda y homocisteína, Los factores no modificables son: sexo, raza y caracteres génicos. Cuando existen simultáneamente varios factores de riesgo, la posibilidad de enfermedad coronaria es más probable.

Los factores de riesgo suceptible de modificarse se clasifican en 4 subgrupos:

1. Factores para los cuales las intervenciones han demostrado reducir el riesgo de cardiopatía isquémica.

Está demostrada la asociación entre **colesterol sérico** con la morbimortalidad coronaria. Numerosos estudios confirman la relación continua, gradual y progresiva entre cardiopatía isquémica y las concentraciones de colesterol sérico.

En relación a la **hipertensión** sistólica y diastólica, existe una relación continua, directa e independiente con cardiopatía isquémica e ictus.

La magnitud de riesgo asociada al **tabaquismo** es semejante a la hipertensión arterial y a hipercolesterolemia; sin embargo, puesto que el tabaquismo está presente en una mayor proporción en nuestra población, se cataloga como la mayor causa prevenible de cardiopatía isquémica.

2. Factores para los cuales es probable reducir el riesgo de cardiopatía isquémica.

El mejor control de la **diabetes** reduce las complicaciones microvasculares en el caso de la enfermedad insulinodependiente, aunque no está claro si se logra prevenir las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes no insulinodependiente.

El ejercicio físico es la piedra angular en la prevención de enfermedades cardiovasculares y en especial en la prevención de infarto miocárdico y muerte súbita. Un bajo nivel de entrenamiento físico, se asocia a mayor riesgo de cardiopatía isquémica, de hasta ocho veces mas alto que en personas entrenadas físicamente. El acondicionamiento físico inducido por el ejercicio en enfermos y personas sanas se asocia a una reducción de la mortalidad del 44%, además modifica favorablemente el colesterol HDL.

El aumento de **triglicéridos** se asocia a múltiples anomalías metabólicas, en las que se incluyen las **lipoproteínas** LDL, resistencia a la insulina, e incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica.

En relación a la **obesidad** ningún estudio ha examinado específicamente el efecto de la pérdida de peso sobre los incidentes coronarios. Casi todos los estudios observacionales han demostrado que las mujeres que utilizan estrógenos tienen un riesgo sustancialmente menor de desarrollar cardiopatía isquémica en comparación con aquellas que no los utilizan, en un porcentaje que puede ir del 30 al 70%.

3. Factores que de modificarse, podrían re ducir el riesgo de cardiopatía isquémica.

Datos obtenidos en diversos estudios demuestran que el control del **stress** de tipo psicosocial, reduce en 35 a 75% los eventos cardiovasculares.

Las concentraciones plasmáticas de **homocisteína** se han asociado al riesgo de aterosclerosis, pese a ello no existen datos en cuanto a su tratamiento, aunque se recomiendan dosis habituales de ácido fólico, vitaminas B_6 y B_{12}.

La concentración de **Lp(a)** parece estar determinada principalmente por mecanismos genéticos, aunque se ha demostrado mayor nivel de Lp(a) en pacientes americanos de origen africano que en los blancos.

4. Factores que no pueden modificarse.

Los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica son factores no suceptibles de modificarse en la incidencia de cardiopatía coronaria.

LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Los lípidos son moléculas insolubles en el agua por lo cual, para transportarse en el plasma deben unirse a proteínas específicas llamadas **apoproteínas o apolipoproteínas**, estas forman esferas en cuyo núcleo viajan los lípidos menos polares: éster de colesterol y triglicéridos; mientras en la superficie se encuentran los compuestos más polares: colesterol no esterificado, fosfolípidos y apoproteínas.

La densidad de las lipoproteínas aumenta al disminuir su contenido en triglicéridos y aumentar su contenido en proteínas y viceversa, por ello, si se separa una mezcla de lipoproteínas por ultracentrifugación se obtienen cuatro fracciones:

- **Quilomícrones.-** o lipoproteínas de origen intestinal con menor densidad que el agua, por lo que flotan en su superficie.

TABLA 77-I
Contenido lipídico de las distintas lipoproteínas

	QUILOMICRONES	VLDL	LDL	HDL
Densidad g/ml	0,95	0,95 - 1,00	1,006-1,063	1,063-1,21
Diámetro (A)	800-10000	300-800	200-250	75-100
Contenido en:				
Triglicéridos	85-95%	55-65%	8-12%	3-6%
Colesterol*	1-5%	15-20%	40-50%	17-23%
Fosfolípidos	3-8%	12-18%	20-25%	20-30%
Proteínas	1-2%	5-10%	20-25%	45-50%
Apoproteínas principales	AI, Cs	B,Cs, E	B	AI, AII, Cs, E

* Libre y esterificado

- **VLDL** o lipoproteínas de muy baja densidad.
- **LDL** o lipoproteínas de baja densidad, y,
- **HDL** o lipoproteínas de alta densidad.
  (Ver tabla 77-I).

Los **quilomicrones** son sintetizados en la mucosa intestinal a partir de los lípidos alimenticios y las apoproteínas. En los tejidos muscular y graso, una parte de las moléculas de triglicéridos de los quilomicrones es escindida por lipoproteinlipasas celulares (LPL), resultando de ello remanentes de quilomicrones, que penetran en la célula hepática, donde son metabolizados. El hepatocito sintetiza lípidos, fosfolípidos, triglicéridos y colesterol combinándolos con apoproteínas para formar **VLDL** que salen a la corriente sanguínea; en los tejidos muscular y adiposo, a partir de las VLDL se forman partículas de **LDL** pobres en triglicéridos y ricas en colesterol. En casi todas las células del cuerpo, las partículas LDL se unen al receptor específico por su APO B. Las células de las cápsulas suprarrenales y de los ovarios, poseen buena cantidad de receptores para LDL, puesto que necesitan mucho colesterol para la síntesis de hormonas esteroidales, también el tejido adiposo y especialmente el hígado (metabolismo lipídico, producción de sales biliares), captan LDL a través de los receptores. Estos receptores son proteínas específicas de la superficie celular que están sometidas a síntesis y degradación permanentes, su tasa de formación está en relación con la necesidad interna de colesterol: si disminuye la concentración celular, se acelera la síntesis de receptores LDL y estos captan más colesterol del torrente sanguíneo.

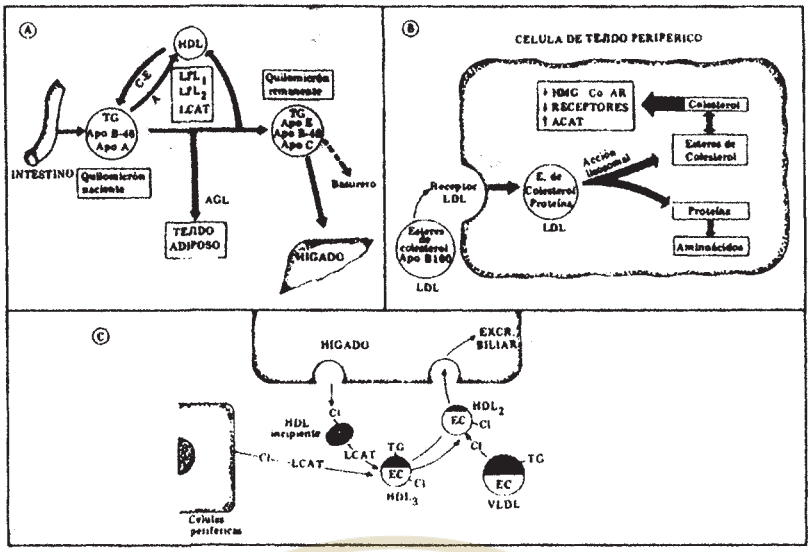
Las lipoproteínas de alta densidad **HDL,** se forman en el hígado como partículas discoidales menudas con pequeña carga de apoproteínas A-I y E; una pequeña fracción se desprende en la lipólisis de las VLDL. La enzima LCAT, presente en hígado, cataliza la esterificación del colestrol libre circulante que pasa del núcleo de las HDL, por esta vía el colesterol llega al hígado y se elimina con la bilis. Debe notarse que parte del colesterol sometido a transporte inverso por las HDL procede del endotelio vascular y es esta acción la que explica el efecto protector de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), especialmente de la subfracción HDL 2 contra aterogénesis y cardiopatía isquémica. (Ver fig. 77.1).

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son sintetizadas por hígado e intestino y al ser liberadas a la circulación intercambian material lipídico y proteico para modificar su composición y propiedades. Este intercambio de material es mediado por tres enzimas que permiten la liberación de los lípidos desde las lipoproteínas y la captación de los mismos por parte de las células provistas de receptores. Estas enzimas son las siguientes:

a. Lipoproteinlipasa extrahepática (LPL 1).-
Actúa sobre los quilomictones y las LDL. Es activada por la APO CU, transportada por las plaquetas y depende de la insulina.

b. Lipoproteinlipasa hepática (LPL 2).- Actúa sobre los triglicéridos endógenos sintetizados por el hígado (VLDL), es activada por la APO-A y dependiente de la hormona tiroidea para su síntesis.



77.1 Metabolismo de lipoproteínas: A) Metabolismo de quilomicrones;B) Metabolismo de LDL; C) Metabolismo de HDL y transporte inverso de colesterol.
EC = colesterol esterificado; TG = triglicéridos; CLAT = lecitin-colesterol-acil-transferasa.

c. **Lecitin colesterol acil transferasa (LCAT).-** Actúa sobre el colesterol catalizando la esterificación de los ácidos grasos provenientes de la lecitina, da origen a las LDL nacientes, es activada por las APO A-I y C-I.

Las apoproteínas tienen importancia crucial en el metabolismo lipídico, ya que funcionan como activadoras o inhibidoras de receptores de membrana y definen la conformación y estructura lipopro-teica.

En definitiva, el fin del metabolismo lipoproteico es el transporte de triglicéridos por parte de quilomicrones y VLDL y el transporte de colesterol por parte de LDL y HDL. Mientras el colesterol ligado a las HDL se considera benigno porque es catabolizado en el hígado, el colesterol ligado a las LDL se le considera maligno, porque es llevado a tejidos periféricos donde se acumula, contribuyendo al riesgo aterogénico.

Numerosos fenómenos pueden afectar los procesos fisiológicos de los lípidos y las lipoproteínas en el interior del organismo y que ocasionan la aterosclerosis. Estos mecanismos pueden producir radicales libres de oxígeno (RLO) que oxidan a los metabolitos naturales conocidos como **LDL-nativas**, creando una verdadera cascada de fenómenos degenerativos al interior de los vasos, unos pueden ser tempranos y otros tardíos.cascada que estará afectada por varios factores, que se analizan en la tabla 77-II

EL PROCESO ATEROSCLERÓTICO

La aterogénesis se inicia cuando las concentraciones plasmáticas de LDL o IDL se encuentran en elevada concentración por ingesta desmedida de colesterol y ácidos grasos saturados (de origen animal) o por incremento de Lp(a) que por su carga electrostática positiva penetra en la íntima arterial y se fija en los proteoglicanos (de carga electrostática negativa) produciendo el fenómeno de anclaje de las LDL-nativas.

Contando con un gradiente positivo, los lípidos penetran desde el plasma sanguíneo hasta la íntima de los vasos y al ocuparla, movilizan monocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos que conjuntamente con niveles locales altos de radicales libres inician procesos inmunológicos. Los radicales libres, oxidan a las LDL, y así son capturadas por los macrófagos generando citocinas como la interleucina-1.

Los linfocitos T producen interleucina 2 que actúa sobre los linfocitos B, ellos al mezclarse con los macrófagos ricos en LDL, se convierten en **células plasmáticas** productoras de anticueipos contra LDL-oxidadas, que en el insterticio de la íntima, atraen más monocitos, para englobar LDL oxidadas y formar las **células espumosas** que forman la **estría grasa** o primera manifestación de aterosclerosis. Las células espumosas aumentan la expresión de receptores vasculares y al ser adheridas por los monocitos producen el fenómeno de **rodamiento** hasta encontrar un poro endotelial, por donde penetran en la íntima.

TABLA 77 - II

FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR EL PROCESO FISIOLÓGICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS Y AUMENTAR LA ATEROSCLEROSIS

FACTOR	COMENTARIO
Gradiente de LDL - nativa	El mayor contenido plasmático forma una corriente de LDL-n hacia la íntima arterial
Estado oxidativo	El estilo de vida y la dieta condicionan el equilibrio entre oxidación y anti oxidación. La ingesta de ácidos grasos saturados y alimentos procesados dejan más radicales libres. Los ácidos grasos mono insaturados de la serie omega 3, el aceite de oliva, pescados azules, vegetales, leguminosas y frutas frescas dan más posibilidad de anti oxidación.
Enfermedades oxidativas	La diabetes, cáncer e infecciones graves suelen cursar con fenotipo HDL- apoA-2, con menor estimulación de la enzima L CAT.
Efecto estrogénico	Las mujeres pre menopáusicas suelen presentar menor riesgo de artero génesis en relación a los hombres (por presencia de andrógenos). Luego de la menopausia el riesgo de infarto de miocardio es similar entre hombres y mujeres.
Tabaquismo	La nicotina estimula la liberación de catecolaminas y el aumento de monóxido de carbono favorece la hipoxia crónica. A nivel celular esto aumenta la síntesis de tromboxano A2, cuyo efecto vasoconstrictor y de agregación plaquetaria tiende a volverse lesiva.
Alcohol	El alcohol no destilado (en forma de vino tinto) en consumo moderado puede aumentar el HDL y los flavonoides no oxidantes. El alcohol destilado tiende a reducir el beneficio de protección cardiovascular.

Además, el factor quimiotáctico favorecido por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, facilita la migración de macrófagos y células musculares lisas de la capa media para invadir la íntima. Este proceso aumenta la producción de proteoglicanos en la íntima que finalmente conducen a una amplificación del proceso de anclaje y oxidación de la LDL.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA

Colesterol plasmático.- Se ha demostrado por numerosos estudios epidemiológicos interpoblacionales e intrapoblacionales, una fuerte correlación positiva entre niveles de colesterol plasmático y riesgo de cardiopatía coronaria, en ambos sexos, independiente de la influencia de otros factores de riesgo, de modo que la reducción de esos niveles disminuye el riesgo de ataques cardíacos, mejor si este esfuerzo se liga a cifras altas de HDL (factor de protección antiaterógeno). La determinación exacta de los valores de colesterol sérico, constituye parte fundamental en la valoración del riesgo, así, en pacientes jóvenes, niveles superiores a 200 mg / di se consideran de riesgo para enfermedad coronaria. (Tabla 77.III).

La declaración del NIH Consensus Development Conference Lowering Blood Cholesterol to prevent Heart Disease, recomienda mantener en un valor cercano a 180 mg/dl en adultos menores de 30

TABLA 77-III
Colesterol y riesgo cardiovascular según la edad

EDAD (años)	RIESGO	
	MODERADO	ALTO
	Percentil 75-90	Percentil más 90
20-29	> 200 mg/dl	> 220 mg/dl
30-39	> 220 mg/dl	> 240 mg/dl
> 40	> 240 mg/dl	> 260 mg/dl

años, y muy cerca de 200 mg/dl, en adultos mayores de 30 años. Las diferencias en la distibución del colesterol sérico en los distintos países no poseen ninguna influencia sobre su importancia biológica; es por esto que no parece conveniente valorar el nivel de colesterol de 225 mg/dl como normal en un país y en otro como patológico.

Triglicéridos.- Muchos pacientes con cardiopatía coronaria tienen un alto nivel de triglicéridos, probablemente asociados a alteraciones del fibrinógeno, que sería la causa para producir aterosclerosis. Existen suficientes razones para aceptar que determinados subgrupos de lipoproteínas que contienen elevada porción de triglicéridos juegan un papel causal importante en la aterogénesis. La elevación de triglicéridos, independientemente del colesterol sérico, está en estrecha relación con el riesgo de cardiopatía coronaria.

Colesterol HDL.- Existe una fuerte correlación inversa entre colesterol HDL plasmático e incidencia de aterosclerosis, pero no necesariamente significa que las HDL son proteínas antiaterogénicas, porque la disminución del colesterol HDL a menudo se asocia con hipertrigliceridemia, resistencia a insulina y LDL densas y pequeñas, estrechamente relacionadas con el mecanismo de la aterosclerosis. Estudios clínicos han demostrado que por cada 1 mg/dl de aumento del colesterol HDL, la incidencia de enfermedad coronaria disminuye 2-3%. Pero, a diferencia de la disminución del colesterol LDL, las evidencias de los efectos clínicos son indirectas.

TABLA 77 - IV

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

SEGÚN FREDERICKSON Y MEDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Tipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Frecuencia	muy rara	aprox.10%	aprox.15%	< 5%	aprox.70%	< 5%
Aspecto del suero	Capa grasa blanca sobre un sobrenadante claro	Casi siempre claro	Claro a turbio	turbio, posibilidad de una capa débil	claro a turbio	capa grasa blanca sobre un sobrenadante turbio
Nivel de colesterol	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↔ o ↑	↑
Nivel de triglicéridos	↑↑↑	↔	↔ o ↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
VLDL	-	posible aumento	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado
b-VLDL	posible aumento	posible aumento	posible aumento	-	posible aumento	posible aumento
LDL	-	Elevado	Elevado	-	Elevado	-
Quilo-micrones	Elevado	posible aumento	posible aumento	Elevado	posible aumento	posible aumento
Métodos de diagnóstico	Inspección del suero, electroforesis	Determinación cuantitativa del colesterol LDL, triglicéridos,electroferesis		Electroforesis	Inspección del suero, electroforesis,triglicéridos,colesterol LDL	Inspección del suero, triglicéridos, electroforesis

Según Assmann los tipos I, III, y V juntos representan tan solo el 1% de las hiperlipoproteinemias.

Por razones todavía no bien aclaradas, los niveles bajos de HDL están relacionados con alta incidencia de ataque cardíaco, e íntimamente ligados a carencia de ejercicio físico, sobrepeso, consumo de tabaco e hipetrigliceridemia. El valor de 40 mg/dl para hombres y 35 mg/dl para mujeres es un valor referencial de concentraciones normales.

Lp(a) elevada.- Estudios epidemiológicos han demostrado la relación de niveles elevados de Lp(a) con enfermedad cardíaca coronaria, porque hay una sorprendente similitud entre las estructuras de la apo-A y el plasminógeno. Por ello, las Lp(a) podrían estar en la encrucijada entre la aterosclerosis y la trombosis. Se ha sugerido que gran parte de su potencial aterogénico deriva de su interferencia con las vías normales de la trombolisis.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Este concepto agrupa a una serie de trastornos del metabolismo lipídico de diferente etiología, en los cuales distintos tipos de lipoproteínas se elevan por encima de los valores normales.

Los principales caracteres diferenciales de los seis tipos de hiperlipoproteinemias constan en la tabla 77-IV. El solo hecho de contemplar un suero mantenido en refrigeración, nos puede ayudar a conocer el tipo de trastorno lipídico, en efecto, los quilomicrones flotan en el suero formando una capa blanca en la superficie, en cambio concentraciones elevadas de VLDL, producen enturbamiento del suero.

De la conformación de las lipoproteínas, se deduce que el incremento de LDL conlleva a un aumento en la concentración de colesterol y que el incremento de quilomicrones o VLDL, conduce a la elevación de triglicéridos.

Los siguientes grupos de hiperlipidemias pueden ser diferenciadas.

Hiperlipidemia por mal hábito dietético. - Ocasionada por ingesta excesiva de carbohidratos especialmente azúcares y alcoholismo crónico. Presentan elevación frecuente de triglicéridos, la ingesta adicional de grasa animal que a su vez condiciona la elevación de colesterol.

Hiperlipidemias primarias.- Se presentan por defectos genéticos que conducen a síntesis errónea o insuficiente de importantes proteínas del metabolismo lipídico, pueden heredarse, siendo la herencia homocigótica menos frecuente que la heterocigótica. A veces la expectativa de vida de los homocigotos está muy disminuida (Ejem: hipercolesterolemia familiar). Como se aprecia en la tabla 77-V, la hiperlipidemia familiar combinada es la más importante en lo que concierne a fecuencia y riesgo de aterosclerosis, seguida de hipercolesterolemia familiar heterocigótica

TABLA 77-V

Caracteres químico-clínicos de las hiperlipidemias

ENFERMEDAD	FRECUENCIA RELATIVA	TIPO DE HLP	DEFECTO	RIESGO DE ATEROESCLEROSIS
Hiperlipoproteinemia familiar combinada	25	IIa, IIIb, IV, V	?	
Hipertrigliceridemia familiar	15	IV (V)	¿Posibilidades de distintos defectos?	
Hipercolesterolemia familiar	10 heterocigoto, homocigoto muy rara.	IIa (IIb)	Defecto del receptor LDL	heterocigoto homocigoto
Hiperlipoproteinemia familiar del tipo III	2	III	Homocigosis apo E2 y otra HPL	
Hiperquilomicronemia familiar	muy rara	I (V)	Defecto de lipoproteinlipasa	

TABLA 77-VI
Límites iniciales de los lípidos del Programa de Educación sobre Colesterol

	Adultos		Niños y adolescentes		
Colesterolemia					
	CT	**C-LDL**		**CT**	**C-LDL**
Límite en la prev 1a	200-239	130-159	Límite	170-200	110-130
Elevada en la prev 1a.	≥240	≥160	Alta	>200	>130
Elevada en la prev 2a.		>100			
C-HDL bajo y protector					
Bajo	<35		bajo	<35	
Elevada	≤60				
Triglicéridemia					
Límite	200-400		Moderadamente elevada	Hombres, aprox. 120 Mujeres, aprox. 130	
Alta	400-1000		Bastante elevada	>150	
Muy alta	>1000				

Abreviaturas: prev 1ª., prevención primaria (aterosclerosis ausente); prev 2ª., prevención secundaria (aterosclerosis presente): C-HDL, C-LDL, CT, Colesterol Total. C= Colesterol.

* Todos los valores de los líquidos están en mg/dl

Hiperlipidemias secundarias.- Aparecen en el 3-5% de población adulta como consecuencia de alteraciones orgánicas y metabólicas. Se calcula que 40% de todas las hiperlipidemias son de origen secundario. En general varias enfermedades pueden ocasionar una hiperlipidemia secundaria, la misma que cede cuando se trata eficazmente la enfermedad subyacente. Entre esas enfermedades se listan las siguientes:

- Diabetes mellitus.
- Enfermedad renal (Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica).
- Enfermedad hepática, (hepatitis, cirrosis biliar primaria).
- Hipofunción tiroidea.
- Pancreatitis.
- Disproteinemia.
- Glucogenosis.
- Lupus eritematoso.
- Mieloma.

Hiperlipidemias debidas a fármacos.- Se han identificado tres clases causadas por:

Hormonas esteroidales como los anticonceptivos orales.

Diuréticos.- Aumentan el colesterol LDL, por disminución de su catabolismo, ocurre sobre todo en hombres y mujeres post-menopáusicas.

Bloqueadores beta.- Pueden inducir elevación de triglicéridos por inhibición de LPL, incremento en la síntesis hepática de VLDL, y disminución de las cifras de HDL, exceptuándose los betabloqueadores con ASI y los cardioselectivos

TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Es dietético, medicamentoso o mixto. La posibilidad de escoger uno de ellos depende de las cifras de lípidos plasmáticos encontrados en cada paciente.

En la tabla 77-VI se revisan estas cifras, cuando ellas establecen alto riesgo, debe iniciarse el tratamiento; si el riesgo es moderado hay que apoyarse en las cifras de HDL-C que constan en la tabla 77-VII o bien la coexistencia de otros factores de riesgo que exijan el uso de fármacos hipolipemiantes.

TABLA 77-VII
Riesgo de enfermedad cardiovascular según las cifras de HDL-Colesterol

	Favorable	Riesgo Standat	Alto riesgo
HDL-C Hombres	>55	40-55	<40
HDL-C Mujeres	>60	45-60	<45

Una dieta con bajo contenido de grasas saturadas y colesterol constituye la base de la prevención y el tratamiento de las dislipidemias. Todos los pacientes, aun aquellos con concentraciones lipídicas aceptables, deben ser informados sobre como favorecer la salud cardiovascular mediante dieta adecuada, ejercicio, mantenimiento de peso adecuado y abstención de cigarrillo. Estas medidas son también la base fundamental para aplicar estrategias de prevención de enfermedad coronaria en la población general.

Cuando no hay evidencia de aterosclerosis (prevención primaria), las normas clínicas del segundo Panel sobre Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de EEUU, establecen que, sobre la base de una determinación confiable de colesterol LDL que permita rotular como de alto riesgo a pacientes con niveles superiores a 160 mg/dl o en límite superior 130-159 mg/dl y con otros dos factores de riesgo, se debe efectuar una evaluación clínica completa e iniciar un programa específico de intervención sobre los lípidos.

Cuando se ha instalado la enfermedad aterosclerótica (prevención secundaria), con colesterol LDL superior a 100 mg/dl, debe hacerse una evaluación clínica completa para seleccionar un régimen adecuado.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La administración de un hipolipemiante debe ir siempre acompañada de la correspondiente terapia dietética, seleccionando el fármaco apropiado para cada tipo de dislipidemia, durante el tiempo que sea necesario y a veces de por vida.

El fármaco hipolipemiante ideal, debería disminuir colesterol total, LDL-C, triglicéridos e incrementar las HDL. poseer mínimos efectos secundarios, cómoda posología. bajo costo y pocas interacciones farmacológicas.

Consideramos en este capítulo los siguientes subgrupos fármacos hipolipemiantes.

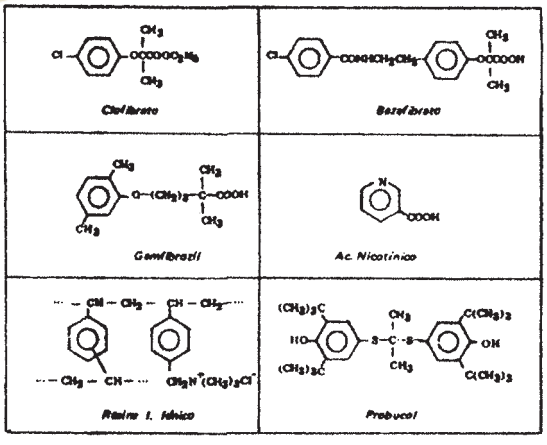
1. Fármacos que afectan la absorción de colesterol.
   1a. Resinas de intercambio iónico
   1b. Inhibidores selectivos
2. Acido nicotínico.
3. Fibratos o derivados del ácido fíbrico
4. Inhibidores de la HMGCoA-reductasa.
5. Antioxidantes.

1a. RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

Las dos resinas de intercambio iónico de más uso para el tratamiento de la hipercolesterolemia son la **colestiramina y el colestipol,** uno agregado hace poco es el **colesevelam.**

La colestiramina se introdujo en clínica en 1959 y colestipol en 1972, tienen carga fuertemente positiva y se unen a los ácidos biliares que tienen carga negativa, al ser sus moléculas de gran tamaño y poco solubles no se absorben en el intestino, de modo que arrastran por las heces a los ácidos biliares y asi bajan drásticamente los niveles plasmáticos de colesterol (Fig. 77.2).

En esencia las resinas interrumpen en el yeyuno **la reabsorción** de ácidos biliares intercambiando el Cl^- de sus moléculas con los ácidos del jugo biliar, de modo que la reserva hepática de ácidos biliares



77.2 Estructura química de los principales fármacos hipolipemiantes.

se agota y la glándula se ve forzada a convertir el colesterol hepato celular en ácidos biliares; así; el colesterol disminuye en los tejidos y las células aumentan el número de receptores de LDL con lo cual crece la depuración de esta lipoproteína y baja la concentración plasmática de LDL-C. Lo dicho explica por que colestiramina y colestipol fallan en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica caracterizada por ausencia de receptores funcionales.

La inhibición de la resorción de ácidos biliares asi provocada por las resinas mueve dos mecanismos compensadores: estimulación ascendente de la HMG-Co-A reductasa con incremento subsecuente de la síntesis de colesterol y, aumento en la síntesis hepática de triglicéridos. Esta respuesta última no suele ocurrir cuando se usa colesevelam

La colestiramina disminuye las LDL entre 25-30%, aumenta el colesterol HDL en 6%, pero puede aumentar los triglicéridos hasta en 11%, pero que se corrige con adecuada dietoterapia. Se ha visto que la colestiramina normaliza la producción de **lipoperóxidos,** (proceso ventajoso ya que los radicales libres pueden producir daño vascular por oxidación de las **LDL-nativas;)** además cambia el potencial eléctrico (negativizándolo) de la apo-B, siendo esta captada con mayor afinidad por los receptores de los macrófagos. Estos efectos de las resinas suelen ser evidentes en un par de semanas.

Los **efectos secundarios** más frecuentes de las resinas, son molestias gastrointestinales: meteorismo, dispepsia, glositis, estreñimiento, náusea, vómito. A dosis elevadas (más de 30 g/día) producen esteatorrea debido a un síndrome de mala absorción con pérdida de microvellosidades.

La alteración en la formación de la micela intestinal puede producir estados carenciales, por déficit de vitaminas liposolubles, pérdida de hierro y folatos; a veces se produce acidosis hipoclorémica, sobre todo en los niños.

Colestiramina y colestipol no solo intercambian el ion cloruro con ácidos biliares, sino con otras valencias acidas en el intestino y de esta manera pueden inhibir la absorción de medicamentos de pH bajo: digoxina, tiroxina, tiazidas, tetraciclinas y derivados cumarínicos. Esta última interferencia debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que están sometidos a tratamientos anticoagulantes. Estas interferencias medicamentosas se pueden evitar administrando los medicamentos al menos una hora antes de ingerir resinas de intercambio iónico (ver dosis en la tabla 77-VIII).

El **colesevelam** (Welchol) es otro secuestrador de los ácidos biliares en capacidad de reducir hasta en 19% LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria, no produce hipertrigliceridemia de rebote, tiene menos efectos colaterales que sus congéneres. Suele usarse combinado con cualquier estatina y se administra en dosis de tres tabletas dos veces al dia generalmente con las comidas, cada tableta contiene 625 mg.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL.

EZETIMIBA

Es un polvo blanco insoluble en agua, soluble en etanol, metanol o acetona, que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol ingresado con los alimentos o remitido desde el hígado. Su mecanismo de acción es por tanto distinto a todas las drogas antes referidas, se ubica en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado donde detiene la transferencia del colesterol hacia la circulación portal hasta en 54%. Bloquea el transportador de Nierman Pick que traslada el colesterol hacia la sangre, pero no afecta la absorción de vitaminas liposolubles ni de ácidos biliares.

Se absorbe rápidamente en intestino delgado y es extensamente transformado en un glucurónido fenólico farmacológicamente activo. La concentración máxima ocurre en 1-2 horas para el glucurónido y de 4-12 para ezetimiba. La absorción no se altera con la administración concomitante de alimentos, se transporta ligada en 90% a las proteínas, tanto la droga activa cuanto su glucurónido se eliminan lentamente del plasma tanto por heces cuanto por orina, con evidencia de reciclado enterohepático. Vida media de 22 horas.

La asociación con estatinas o fibratos aumenta significativamente la reducción de colesterol. Se vende con el nombre comercial de **Zetia** en tabletas de 10 mg que se administran a razón de una tableta por día.

Se trata de una sustancia bastante bien tolerada con escasas interacciones medicamentosas incluidas aquellas que derivan de inducción o depresión del sistema citocromo P-450.

TABLA 77-VIII
Fármacos hipolipemiantes

NOMBRE	DOSIS (oral)	PRESENTACION
ACIDO NICOTINICO (Nicobid)	250 mg c/h	Tab. 100-250 mg
ATORVASTATINA* (Lipitor)	10 mg c/24 h	Tab. 10-20 mg
BEZAFIBRATO* (Bezalip)	400 mg c/24 h	Tab. 400 mg
CIPROFIBRATO* (Hiperlipén)	100 mg c/24 h	Tab. 100 mg
COLESTIPOL* (Colestid)	5-30 g/d	Paquetes 5 g
COLESTIRAMINA* (Questrán)	4 g c/6 h	Polvo, sobres 4 g Tarros 378 g
FENOFIBRATO* (Promeral, Lipidil)	200-250 mg c/24 h	Cáps. 200-250 mg
FLUVASTATINA* (Lescol)	40-80 mgc/24 h	Cáps. 40 mg
GEMFIBROZILO* (Lopid, Hipolixán)	600 mg c/12 h	Cáp. 300-900 mg
LOVASTATINA* (Lipivás, Mevacor)	20-80 mgc/24 h	Tab. 10-20 mg
PRAVASTATINA* (Pravacol)	10-40 mg/d	10-20 mg
PROBUCOL* (Bifenabid)	500 mg c/12 h	Tab. 250 mg Cáp. 500 mg
SIMVASTATINA* (Zocor)	5-40 mg/d	Tab. 5-10 mg

* De venta en el Ecuador

ACIDO NICOTÍNICO

Conocido también con los nombres de niacina o vitamina antipelagrosa, su carencia induce pelagra, aunque su derivado, la nicotinamida, no tiene efecto liporreductor.

Su acción hipolipemiante está marcada por descenso tanto de triglicéridos como de colesterol que se manifiesta al cabo de 14 días de tratamiento, las VLDL y LDL son afectadas luego de 4 semanas de tratamiento en una proporción que oscila entre 20-50% para la primera y 10-15% para las LDL, aumenta HDL de 15-20%. Inhibe la síntesis de colesterol en el hígado, disminuye la síntesis de ácidos grasos e inhibe la formación de APO-B. También reduce la concentración de quilomicrones y de lipoproteínas de densidad intermedia.

El mecanismo de acción del ácido nicotínico sobre los lípidos no se conoce por completo, pero su efecto hipolipemiante consulta varias posibilidades como: disminuye los ácidos grasos libres que van al hígado deprimiendo la lipasa intracelular del tejido adiposo, estimula la üpoproteinlipasa para acelerar el aclaramiento de VLDL, aumenta la captación hepática de LDL al reducir la síntesis de colesterol, reduce la velocidad catabólica de HDL incrementando la subfracción HDL2.

Entre otras acciones de esta sustancia destaca el efecto vasodilatador periférico, fundamentalmente en la piel por lo cual causa enrojecimiento, sensación de calor y a veces prurito.

Es absorbido completamente en el intestino delgado, siendo excretado en su mayor parte por el riñon; es metabolizado a nivel hepático con la reducción de los grupos carboxflicos transformándose en el metabolito activo β-piridilcarbinol. Este alcohol vuelve a transformarse por oxidación en ácido nicotínico y puede prolongar de esta manera la vida media del medicamento de 2-5 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes se manifiestan a nivel de piel, siendo la más común la rubefacción, que por lo general se produce al comenzar el tratamiento y es intolerable para algunos pacientes; el aumento gradual de la dosis reduce este efecto colateral o administrando aspirina pues se debe a incremento prostaglandina D_2. Además puede exacerbar las úlceras pépticas y causar trastornos gastrointestinales. A dosis mayores incrementa el ácido úrico y produce efectos tóxicos sobre el hígado.

Existen otros efectos colaterales como sequedad cutánea, prurito y, con el uso prolongado, acantosis nigricans. A veces los pacientes tienen un síndrome semejante a la hepatitis que los hace sentirse como si tuvieran un cuadro gripal. La ambliopía es una complicación rara, que puede originarse por edema de la mácula retiniana.

Este fármaco interfiere frecuentemente con el control de la glucosa en los diabéticos, disminuye la tolerancia a glucosa, en especial en diabetes mellitus no insulino dependiente.

En la hiperlipidemia tipo V su empleo se ve limitado por la disminución de la tolerancia a la glucosa. Durante los últimos treinta años el ácido nicotínico ha demostrado ser eficaz para tratar la hiperlipidemia y reducir el riesgo de enfermedad coronaria.

FIBRATOS O DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO

CLOFIBRATO

Es el primer compuesto perteneciente al grupo de los derivados del ácido fibrico o fenoxiisobutírico, introducido bajo la forma de ester en 1962 por Thoy y Warnning para el tratamiento de las hiperlipidemias (Fig. 77.2).

Su acción consiste en disminuir los niveles de triglicéridos circulantes. Ciertas condiciones previas, entre ellas la dieta, parecen influir en la acción terapéutica de este fármaco.

El efecto de la droga sobre las lipoproteínas plasmáticas se manifiesta por una marcada reducción en los niveles de VLDL que va del 22-50%, descenso leve (5-15%) de los niveles de LDL-C, que a veces puede aumentar sus valores, y; aumento leve o ninguna variación de las HDL.

Su acción fundamedal sobre los triglicéridos (TG) se manifiesta a través de la VLDL, se cree que provoca disminución de su síntesis y un recambio más rápido a través de varios mecanismos. Uno de los mecanismos de acción más conocidos es la inhibición de la lipolisis estimulable por hormonas y como consecuencia de ello, disminución de la retroesterificación hepática de los ácidos grasos libres.

Otros mecanismos que explican la menor síntesis de triglicéridos son: aumento de la dehidrogena-ción del alfa-glicerofosfato, inhibición de acetil-Co-A-carboxilasa (impidiendo que se forme acetil Co.A y disminuyendo así la síntesis de ácidos grasos) y aumento de la acetil Co-A de acilasa.

Estos mecanismos llevan a menor disponibilidad de ácidos grasos y glicerol activado para la síntesis de triglicéridos. A ello se suma la inhibición de la síntesis de APO-B con descenso de producción de VLDL y mejoría de tolerencia a la glucosa.

En relación al metabolismo del colesterol, el clofibrato aumenta la excreción biliar con aumento de esteróles fecales neutros y disminuye la excreción de ácidos biliares favoreciendo la producción de bilis litogénica.

En dosis muy elevadas puede desplazar a la tiroxina de la albúmina aunque a dosis usuales solo la desplaza de la prealbúmina, así mismo desplaza al triptófano de la albúmina aumentando la secreción de serotonina.

Disminuye el fibrinógeno y aumenta la actividad fibrinolítica, tiene acción antiagregante en pacientes con hiperagregación plaquetaria. Tratamientos prolongados con este fármaco en pacientes diabéticos reducen las necesidades de insulina, pues aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la hormona.

Se absorbe en el intestino delgado, siendo luego fijado a la albúmina para el transporte sérico. Su

vida media es alrededor de 12 h. Tras glucoronación en el hígado es excretado por vía renal en más de 90%. Por lo tanto su administración está contraindicada en las enfermedades con insuficiencia progresiva de las funciones hepática y/o renal.

Los principales efectos indeseables de esta droga son:

- Alteraciones gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, epigastralgia e inapetencia.
- Colecistopatía litiásica. No se ha demostrado que los otros derivados del ácido clofíbrico tengan menor potencial litogénico e impotencia.
- Disminución de la libido.
- Alopecia.
- Hipersensibiiidad cutánea (no frecuente).
- Dolor muscular, miopatía con aumento de la creatinfosfokinasa (suele desaparecer al suspender la medicación).
- La acumulación de ácidos grasos libres en el hígado produce proliferación de organelas peroxidativas que lleva a mayor β-oxidación y excesiva producción de radicales libres de oxígeno (RLO) con el consiguiente daño de DNA.
- Hepato y esplenomegalia que suelen desaparecer al interrumpir la administración de la droga.
- Aumento de los fenómenos tromboembólicos, aumento de la frecuencia de colelitiasis y colecistitis.

Algunos investigadores señalan la posibilidad de que durante su administración disminuyan las HDL. Otro inconveniente es que el descenso de los TG producido por clofibrato esté ligado a un aumento reactivo del colesterol LDL. Para comtrarestar este efecto secundario puede combinárselo con otros medicamentos de acción específica reductora del colesterol (ac. nicotínico, etofibrato). Estos efectos adversos dieron lugar para que el clofibrato y sus asociaciones fueran retiradas del mercado farmacéutico Alemania, pero se comercializa en muchos países.

Se debe tener precaución, en pacientes con colecistopatías, en quienes usan derivados cumarínicos, en embarazadas y en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

Clofibrato se usa de preferencia en las hipertrigliceridemias endógenas y en las disbetalipoproteinemias.

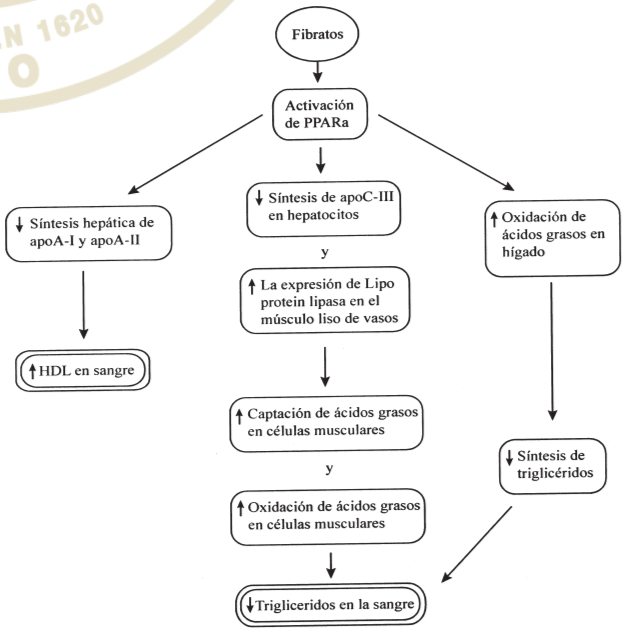
OTROS FIBRATOS

- Bezafibrato
- Ciprofibrato
- Fenofibrato
- Gemfibrozilo

Estas sustancias tienen efecto importante en la disminución de los niveles de triglicéridos en el plasma y con menor potencia bajan las cifras de colesterol, disminuyen la presencia de VLDL y LDL e incrementan discretamente las cifras de HDL, quizá por ello se les asigna algún poder en la evitación del crecimiento de la placa de ateroma y aún en su disminución.

Los fibratos se unen al receptor alfa activado por el proliferador del peroxizoma (PPARα), receptor nuclear expresado en hepatocitos, corazón, músculo esquelético y macrófagos. Este receptor se heterodimeriza con el receptor nuclear Retinoide X activando la transcripción de genes específicos y con ello incrementando la expresión proteica. La activación del receptor PPARα, por los fibratos provoca múltiples cambios en el metabolismo lipídico, mismos que se traducen en dos indicadores: disminución de TG y aumento de HDL en plasma. La disminución de TG es causada en parte por la aumentada expresión muscular de fipo proteinlinpasa, disminuída expresión hepática de apolipoproteina CIII y aumento en la oxidación de ácidos grasos; a ello se suma el incremento en la expresión de receptor Bl que facilita el transporte inver-

Fig. 77.3 Activación del factor PPARa por los fibratos para trastornar el metabolismo lipídico.



so de colesterol para su eliminación biliar. El incremento de HDL se debe al menos en parte por el aumento de la síntesis hepática de apolipoproteina AI. (Fig.77.3)

La cinética intestinal es favorable para los fibratos,en cuanto la absorción es completa con cifras biodisponibles altas, vidas medias entre 3-8 horas, transporte proteico intraplasmático mediano, metabolismo hepático por conjugación y, eliminación renal predominante, por heces en cifras pequeñas.

Las reacciones adversas son similares a las de clofibrato, esto es, gastrointestinales: náusea, vómito, sensación de plenitud, inapetencia, dolor epigástrico; afectan la agregación plaquetaria e incrementya la acción de warfarina; como señal de afección hepática aumentan la concentración de transaminasas; pueden producir impotencia sexual, alopecia, miopatía.

Se indican en hipertrigliceridemia, dislipidemias, dislipoproteinemias. Deben evitarse en insuficiencia renal o hepática, embarazo, lactancia y afecciones vesiculares.

INHIBIDORES DE LA HIDROXI METIL-GLUTARIL CoA REDUCTASA HMG-CoA

ESTATINAS

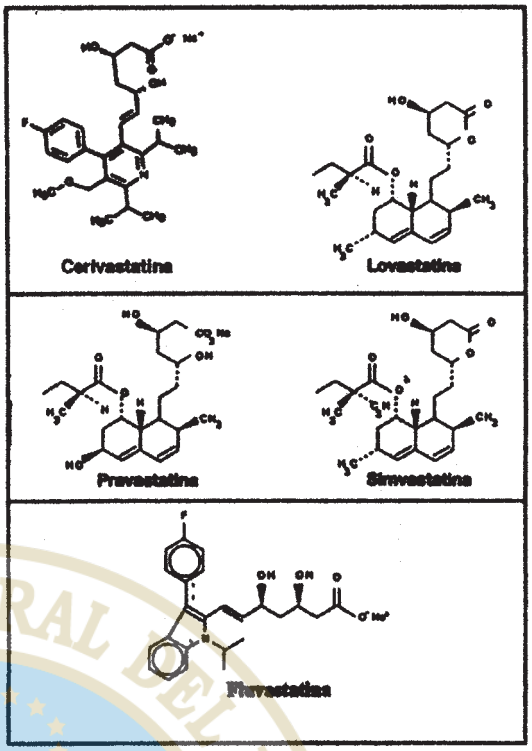
Estos compuestos han revolucionado el tratamiento actual de la hipercolesterolemia y de la enfermedad coronaria. El primero de esta clase, la compactita o **mevastatina,** fue aislado en 1976, del hongo Penicillium citrivinium . Como los demás inhibidores de la reductasa, tiene una estructura semejante a la HGM-CoA, a la cual inhibe parcialmente y en forma reversible. La investigación de este compuesto durante su desarrollo se interrumpió por su alta toxicidad clínica.

Posteriormente se han desarrollado otras moléculas con bastante éxito:

- Atorvastatina.
- Fluvastatina.
- Lovastatina.
- Pravastatina.
- Pitavastatina.
- Rosuvastatina.

Simvastatina (Fig. 77.4)

La inhibición de la HMG-CoA reductasa que producen las estatinas disminuye la síntesis de colesterol; en efecto, la HMG-CoA se convierte por intervención de



77.4 Estructura química de varias estatinas.

la reductasa en mevalonato, sustancia indispensable para la síntesis del colesterol y etapa limitante de la biosíntesis. Como la mayor parte del colesterol endógeno proviene del hígado y su contenido intracelular tiene relación inversa con la velocidad de síntesis de los receptores para LDL, al disminuir el colesterol se estimula la síntesis de receptores para LDL. El aumento de la actividad de estos últimos, da por resultado un incremento en la depuración de las LDL. Se cree que el incremento de la síntesis de los receptores IDL, es responsable de la mayor actividad reduc-tora de la LDL por los inhibidores de la reductasa, sin embargo,también deprimen la síntesis hepática y su secreción.(Fig. 77.5)

La **lovastatina** fué aislada del hongo Aspérgillus terreus en el cual se presenta como metabolito inactivo llamado mevinolina que al incorporarse al organismo se hidroxila a la forma activa, lovastatina; ella y sus congéneres naturales se caracterizan químicamente por presentar un anillo hexahidronaptaleno; atorvastatina, cerivastatina y fluvastatina, son obtenidas por síntesis.

Lovastatina produce disminución de LDL y triglicéridos con aumento de HDL. En un estudio multicéntrico efectuado en pacientes con hipercolestero-lemia primaria y tratados con dieta y 20-40 mg de lovastatina, se redujo el colesterol LDL, el HDL se elevó ligeramente, pero la relación HDL/LDL aumentó en 40 %. Entre los efectos beneficiosos no lipidíeos se cuenta una reducción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los pacientes con hipercolesterolemia, que proporciona un

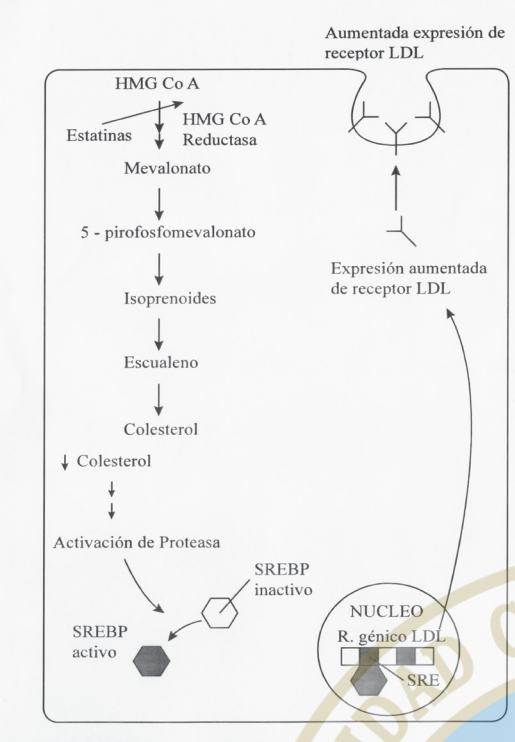


Fig 77.5 Mecanismo de acción de estatinas para disminuir LDL SREBP = proteina ligadora del elemento regulador de esteroles.

mecanismo hemostático para la mejoría clínica mediante el tratamiento con las estatinas.

En prevención primaria reduce LDL en 25% y en 37% el riesgo de eventos coronarios.

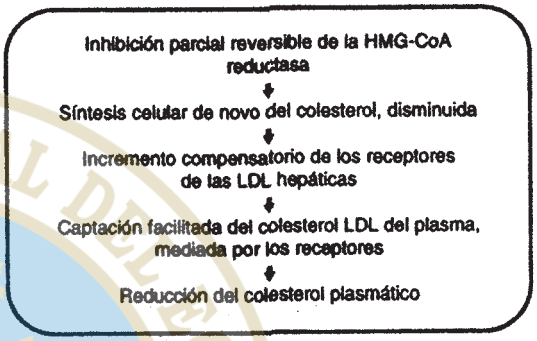
El efecto, tóxico que tiene es la miositis, (1 de cada 200 pacientes), se caracteriza por dolor, debilidad muscular y elevación de la CPK; se descubrió inicialmente en pacientes inmunodeprimidos que recibían ciclosporina y esteroides, aumenta con la administración de fibratos, ácido nicotínico y eritromicina.

La **pravastatina** es también un inhibidor competitivo que reduce la morbimortalidad coronaria. En numerosos estudios entre ellos el WOSCOP ha demostrado la disminución de eventos coronarios en pacientes masculinos con hipercolesterolemia. Es importante el dato sobre la estabilización de placa, lo que lleva a disminución de eventos fatales y no fatales. Igual que lovastatina disminuye la inhibición del activador 1 del plasminógeno en pacientes con hipercolesterolemia.

En prevención primaria a dosis de 40 mg/ día reduce el colesterol total en 20%, LDL 35% y aumenta el HDL en 5-12%. Tiene los mismos efectos colaterales que lovastatina, pero en menor intensidad, sobre todo la miositis.

La **simvastatina** es un potente reductor del colesterol, en el estudio 4S que inscribió a 4.444 pacientes con hipercolesterolemia, angina o infarto previo, el colesterol total y el LDL, disminuyeron entre el 25-35%,aumentó HDL hasta 8%, se observó disminución de mortalidad total en 30%, y bajó la incidencia de cardiopatía coronariaen 40%.

Las reacciones adversas son similares a las de lovastatina pero en menor intensidad, son dosis dependientes y se acentúan al combinar con fibratos y ácido nicotínico.



77.6 Mecanismo de disminución del colesterol plasmático por los inhibidores de la HMG-CoA.

La **fluvastatina** fue el primer inhibidor sintético de la HGMCoA reductasa estructuralmente diferente a los tres anteriores. Se trata de un du i vado fluorado y representa una gran alternativa para el manejo de pacientes con hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL y dislipidemias combinadas con diabetes mellitus. Su absorción es compleja y no se afecta por la presencia de alimentos en el tracto digestivo, es excretada por vía biliar en menos del 2%, como el compuesto inicial.

A dosis de 40 mg al día, disminuye LDL hasta 35%, colesterol total hasta 25% y aumenta HDL hasta 12%.

Fluvastatina aparentemente es mejor tolerada que el resto de fármacos de su género, con apenas 1% de efectos indeseables. Puede combinarse con fibratos, especialmente bezafibrato, para potenciar el efecto, sin producir reacciones severas de miositis como sus antecesoras.

Es una droga con alta depuración en el primer paso hepático, aspecto muy favorable porque el objetivo de la fluvastatina es inhibir la síntesis del colesterol en el hígado sitio en el cual se depura el 70% de las partículas de LDL, con lo que se logrará una gran eliminación de colesterol.

TABLA 77-IX
Cinética de estatinas

	Absorción	Extracción hepática %	Biodisponibilidad %	τ ½ (h)	Metabolitos activos	Excreción renal %
Atorvastatina	30	> 70	12	11-30	Si	2
Fluvastatina	98	68	10-35	05-23	Si	6
Lovastatina	31	>70	< 5	2.5-3	Si	30
Pravastatina	35	66	17	0.8-3	Si	60
Simvastatina	70	80	< 5	1.9-3	Si	13

La **atorvastatina** calcica trabaja también afectando la biosíntesis del colesterol hepático y aumentando en la superfice celular los receptores para LDL, lo que conlleva incremento de la captación y catabolismo de LDL. Reduce con efectividad LDL en pacientes con hipercolesterolemia heterocigota familiar, una población que no ha respondido adecuadamente a las anteriores estatinas.

En un estudio realizado de respuesta a la dosis, atorvastatina disminuyó el colesterol total 30-46%, el LDL 41-61%, apo-B 34-50% y los triglicéridos 14-33 %, mientras que produjo elevaciones variables en HDL y apo-A. Estos resultados son consistentes en pacientes con hipercolesterolemia heterocigota familiar, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulinodependientes.

Atorvastatina es absorbida rápidamente por vía oral, concentraciones en plasma se encuentran entre 1-2 hs. de administrada. Aunque los alimentos disminuyen la frecuencia y extensión de la absorción de la droga en aproximadamente 25%, la reducción de LDL es similar cuando atorvastatina es administrada con o sin alimentos. (Tabla 77-IX)

Es eliminada principalmente en la bilis luego de metabolismo hepático y extrahepático, sin embargo, parece que la droga no participa en recirculación enterohepática.

Está indicada en dislipemia IIa, IIb, dislipidemia combinada, y en hipercolesterolemia familiar heterocigota de pacientes pediátricos.

Los efectos secundarios son mínimos, se han reportado manifestaciones gastrointestinales leves en el 2% de pacientes, sin embargo, se debe tener en cuenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, niños y embarazadas, y controlarse las transaminasas y CPK durante el tratamiento.

La **rosuvastatina** es otro inhibidor competitivo de síntesis, aprobado para tratar hiperlipemias homo y heterocigotas de tipo familiar, hipercolesterole-mias no familiares y dislipemias mixtas.

Tiene buena absorción oral y da concentraciones plasmáticas pico a las 3-5 horas; la biodisponibilidad absoluta es de 20%, circula ligada a plasmaproteinas en 88%, metaboliza por el sistema citocromo CYP2C9 que produce un metabolito activo, pero menos potente que la sustancia original, el 90% se elimina en forma activa con una vida media de eliminación de 19 horas.

La droga disminuye LDL-C, aumenta HDL, disminuye triglicéridos, efectos que son notorios a partir de la segunda semana de tratamiento. En general es bien tolerada pero algunos pacientes pueden presentar, mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y solo por excepción miopatia y rabdomiolisis. Se administra en dosis de 5-40 mg y se dispone en el mercado de tabletas con 5-10-20 y 40 mg.

La **pitavastatina** tiene propiedades e indicaciones similares a rosuvastatina pero ofrece acción más enérgica sobre triglicéridos y HDL, efectos detectables a partir de la segunda semana de tratamiento. Suele darse en dosis de 5-10 mg una vez al día y si se combina con ezetimiba se logra la meta del ATP-III hasta en 95% de casos.

ANTIOXIDANTES

La evidencia científica sobre su eficacia es controversial, el mas conocido es **Probucol,** una

TABLA 77-X
Potencia relativa de las estatinas; basadas en dosis diarias necesarias para obtener un 30% de reducción en LDL-C

DROGA	DOSIS DIARIA	POTENCIA RELATIVA
Fluvastatina	60 mg	1
Pravastatina	40 mg	1.5
Lovastatina	40 mg	1.5
Simvastatina	10 mg	6
Atorvastatina	15 mg	12

sustancia obtenida por síntesis e intoducida en 1977 para el uso clínico. Es un fármaco hipolipemiante de características únicas, muy soluble en lípidos, relativamente poco absorbible por el tracto gastrointestinal y con un período de depuración largo. Su principal actividad es reducir la concentración del colesterol total y del LDL pero su mecanismo de acción no se ha definido.

El probucol se considera un agente de segunda línea para reducir el colesterol total y el LDL en la hipercolesterolemia pura. Como su actividad no depende de los receptores de las LDL, es el tratamiento de elección para la infrecuente forma homocigótica de la hipercolesterolemia familiar, en la cual no hay actividad de esos receptores. Según estudios efectuados en Sudáfrica y Japón, se observó la regresión de los xantomas en los individuos homocigóticos tratados con probucol. Este resultado hizo pensar que este agente favorece la remoción del colesterol de los tejidos periféricos y se ha sugerido que logra ese efecto estimulando la actividad de la proteína que transfiere los esteres del colesterol, lo que explicaría la reducción de las concentraciones de HDL y HDL 2. Algunos especialistas utilizan el probucol en combinación con resinas o estatinas.

Otra propiedad del probucol lo ha convertido en un candidato para los ensayos de prevención de la enfermedad coronaria y la aterosclerosis, inhibe la formación de placas ateroscleróticas en el conejo con hiperlipidemia genéticamente transmisible. En esta acción no intervienen los receptores de las LDL, que se cree se debe a la capacidad del fármaco para bloquear la oxidación de esas lipoproteínas.

A causa de su gran liposolubilidad el probucol se asocia con las LDL y, protege contra la oxidación experimental con cobre. Las LDL aisladas de pacientes tratados con probucol también son resistentes a la oxidación. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan luego de tres a cuatro meses de tratamiento, tiempo después del cual la concentración plasmática permanece estable.

El probucol puede producir alteraciones a nivel gastrointestinal; diarrea, náusea, vómito y dolores abdominales, flatulencia, aliento desagradable. Pueden presentarse reacciones alérgicas, eosinofilia transitoria y cefalea. Lo que más preocupa clínicamente es la posible potenciación de arritmias cardíacas asociadas con la prolongación de la repolarización.

TERAPIA COMBINADA HIPOLIPEMIANTE

Diversos estudios han demostrado que al no ser efectiva la terapia farmacológica única asociada a dieta para alcanzar disminución óptima de lípidos, se hace necesario utilizar hipolipemiantes en forma combinada.

Las resinas intercambiadoras de iones pueden combinarse con ácido nicotínico, con lo que se logra mayor reducción de colesterol sérico, triglicéridos y colesterol LDL y elevación de HDL.

Un efecto considerable sobre la reducción del lumen arterial se ha conseguido al combinar estatinas con resinas de intercambio iónico; el uso de estatinas sintéticas permitirá una combinación segura y adecuada con fibratos para aquellos casos resistentes especialmente en dislipidemias combinadas y heterocigóticas en las que se consigue reducciones de hasta 50% del colesterol LDL. Es indudable que la combinación de uno o más fármacos puede incrementar los efectos secundarios y el costo del tratamiento, por lo que se recomienda que antes de prescribir un segundo fármaco, se incremente la dosis del fármaco inicial.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ASSMANN, G., CARMENA, R.: Trastornos del metabolismo de los lípidos y cardiopatía coronaria: prevención primaria, diagnóstico y directrices para la práctica clínica. Munchen: Editorial Médica. 1993.

PAEZ, J., CARRION, J., BRITO, E., TINAJERO, R., ONTANEDA, A. La Génesis multifactorial de la enfermedad cardíaca coronaria y el trastorno del metabolismo lipídico. Inv. Rev. En Aterosclerosis. 4:7-18. 1996.

CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl 3 Med 2004; 350: 1495-1504.

KNOPP RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engi 3 Med 1999; 341: 498-511.

PANDOR A, ARA RM, TUMUR I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 peopie: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med 2009; 265: 568-80.

STAELS B, DALIONGEVILLE J, AUWERX J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998; 98: 2088 - 93.

TAYLOR F, HUFFMAN MD, MACEDO AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1): CDO04816.

VELASCO JA, COSÍN 3, MAROTO M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1095-20.

WENG TC, YANG YH, LIN SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. 3 Clin Pharm Ther 2010; 35: 139-51.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
ANTIQUAM OMNIUM SAPIENTIA ANTERIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 78

FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS HÍDRICOS

Hugo Romo Castillo

INTRODUCCIÓN

La fluidoterapia IV ha sido utilizada por casi 200 años y hoy constituye un elemento fundamental e imprescindible en el cuidado de Muchas afecciones.

Las soluciones intravenosas fueron usadas por primera vez en 1.830, durante la epidemia de cólera en Londres. La solución salina fué administrada a pacientes quirúrgicos a finales del siglo XIX. Evans en 1811 y más tarde Coller y Le Quesne, advirtieron sobre los peligros de la administración exesiva de la solución salina.

Cien años más tarde, se promociona nuevamente el uso de líquidos intravenosos, con importantes contribuciones que incluyen el desarrollo de la solución Hartmann, en 1.930. El análisis químico de las heces, posibilitó la formulación de soluciones de reemplazo más apropiadas; por ello, en 1.950, el cólera fue tratado eficazmente con soluciones intravenosas, siendo Shires quien destacó la necesidad de emplear grandes cantidades de cristaloides en el período posoperatorio.

Por otro lado, los trabajos de Harrison y Darrow, en Estados Unidos en 1.940, permitieron el desarrollo de las soluciones de rehidratación oral, enfatizando la importancia del potasio en la terapéutica de reemplazo.

Cada año, en los países en desarrollo, ocurren 1.5 billones de episodios de diarrea y 4 millones de muertes de niños por esta causa. Específicamente, 65% de las hospitalizaciones y 85% de las muertes por diarrea, se presentan durante el primer año de vida.

AGUA Y SOLUTOS

El agua es el componente más abundante del organismo y su distribución, así como la de los solutos en el organismo, se debe a la interacción de mecanismos hormonales, renales y vasculares, que mantienen la homeostasis.

El agua corporal total (ACT) representa el 60% del peso corporal en los hombres y 50% en las mujeres, estos porcentajes disminuyen con la edad cuando el porcentaje de grasa corporal aumenta. El agua está distribuida en 2 compartimentos: intracelular (LIC 40%) y extracelular (LEC 20%). El LEC se subdivide en: intravascular (4 %) e intersticial (16 %).

Durante el crecimiento y desarrollo se produceun aumento relativo del líquido intracelular

en relación con el extracelular. El feto está constituido por aproximadamente 92% de agua (65% LEC; 25% LIC) y menos del 1% grasa. En el recién nacido a término, el ACT disminuye a 75% y el contenido de grasa aumenta a 15%. El ACT en adultos se obtiene al aplicar:

ACT Mujeres = 0,5 x *Peso(kg)*

ACT Hombres = 0,6 X *Pe SO (kg)*

Así, un hombre adulto promedio de 70 kg, tiene 42 litros de ACT. El líquido intracelular representa 2/3 del ACT, 28 litros. El 1/3 restante, 14 litros, corresponde al líquido extracelular, compuesto a su vez por el líquido intravascular, 3 litros y el líquido intersticial, 11 litros; separados entre sí por el endotelio capilar.

El líquido intravascular está contenido dentro de la circulación por las células endoteliales y la presión oncótica de las proteínas plasmáticas, que favorecen el movimiento de fluidos desde el espacio intersticial, contrarrestando el efecto de la presión hidrostática capilar. El equilibrio de estas fuerzas, denominadas fuerzas de Starling, determina la distribución estable del volumen entre los compartimentos.

Los compartimentos intracelular y extracelular están separados por membranas semipermeables, que permiten el paso de agua y solutos hasta alcanzar el equilibrio osmótico en ambos compartimentos.

Al añadir agua o solutos, en cualquier lado de la membrana permeable, se activan varios sistemas que regulan la cantidad de sodio y agua para mantener la concentración extracelular de sodio, dentro de un rango de 135-145 mEq/L y alcanzar el equilibrio osmótico de 280 a 295 mOsm/kg de agua .

OSMOLALIDAD Y TONICIDAD

Las concentraciones generalmente se expresan en términos de peso/volumen. Para una sustancia con una estructura molecular conocida, se puede definir *1* ***mol*** como la suma de los pesos atómicos de la molécula.

Una **solución *molar,*** es una solución que contiene *1 mol* de una sustancia en un litro de agua. Una **solución *molal,*** es una solución que contiene *1 mol* de una sustancia en un kg de agua, en esta última, el volumen total puede ser mayor que 1 litro. La diferencia entre *molar* y *molal* es importante, cuando la solución contiene gran cantidad de sustancias no acuosas.

Molaridad (M) = moles de soluto/litros de solución.

Molalidad (m) = moles de soluto/kg de disolvente.

En la regulación del agua corporal es determinante la *osmolalidad* del plasma, que permanece casi constante, 285-295 mOsm/kg agua o la *osmolaridad,* 270-286 mOsm/L de agua.

Es importante comprender las diferencias entre osmolalidad y tonicidad. La osmolalidad es una medida del número total de solutos en un peso dado de plasma. **Tonicidad,** se refiere a la habilidad del efecto combinado de todos los solutos, para generar una fuerza osmótica que provoque movimientos del agua de un compartimento a otro. Los principales solutos del líquido extracelular son sodio, glucosa y urea; a partir de los cuales se puede calcular la osmolalidad sérica:

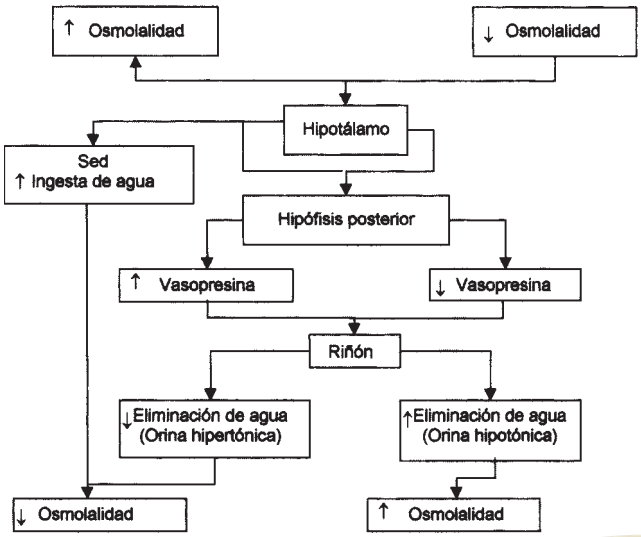
Osmolidadcafc=2(Sodio)+(Glucosa)/18+(BUN)/2.8

El movimiento del agua del compartimento intracelular al extracelular, permite alcanzar el equilibrio osmótico. Los solutos capaces de causar tal movimiento incluyen: Sodio, glucosa, manitol y sorbitol; a los cuales, se los conoce como osmoles efectivos.

La glucosa es un osmol efectivo, pero asimilable en las células, por ello, en condiciones normales, no tiene una mayor contribución en la osmolalidad sérica. Sin embargo, en casos de diabetes mellitus no controlada, la alta concentración de glucosa, provoca hipertonicidad y transporte del agua al compartimento extracelular. La urea contribuye a la osmolalidad, pero cruza fácilmente la membrana celular y se distribuye uniformemente en toda el agua corporal.

La osmolalidad sérica está regulada por los osmorreceptores del hipotálamo. Un pequeño incremento (< 2%), provoca la liberación de hormona antidiurética (HAD), que al actuar sobre los receptores en el conducto colector, provoca reabsorción de agua y excreción de orina concentrada. Diariamente, un hombre de 70 años de edad, filtra 140 L de agua, de los cuales, 70% es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal. (Fig.78.1).

Recientes evidencias sugieren que incremento agudo de la osmolalidad plasmática puede producir



78-1. Sinopsis de determinantes fisiológicos que regulan la osmolalidad.

incrementos sustanciales de la actividad nerviosa simpática y de la presión arterial por estimulación de osmorreceptores cerebrales. La identificación de estos mecanismos celulares, representan nuevos blancos terapéuticos, para tratar la hipertensión arterial.

Cuantitativamente la concentración de sodio es el mayor contribuyente a la osmolalidad sérica total y el principal determinante de la tonicidad plasmática. Sus alteraciones indican la presencia de anormalidades en la regulación del agua en el compartimento ex-tracelular. La hipertonicidad, es el mayor estímulo para la sensación de sed y la secreción de hormona antidiurética.

La diferencia entre la osmolalidad medida y calculada, se conoce como brecha osmolal, si alcanza valores superiores a 10 mOsm/L, sugiere la presencia de una sustancia exógena. Solutos como sodio, glucosa y urea, no incrementan la brecha osmolal, porque afectan tanto a la osmolalidad calculada como a la osmolalidad medida.

REQUERIMIENTOS DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

AGUA

Las personas establecen un balance entre ingesta y excreta, de allí que los adultos intercambien diariamente 5% de su agua corporal. En condiciones normales el requerimiento diario de agua es de alrededor de 2.000-2.500 ml/día, el cual cubre aproximadamente 500-1.000 ml/día de pérdidas de agua por los pulmones, piel, heces; y, cerca de 1.500 ml/día por la orina. Usualmente la pérdida de agua por las heces es menor que 150 ml/día. El riñon es el que regula la excreción de agua pues puede conservarla, produciendo orina más concentrada que el plasma, o puede eliminar el agua, produciendo orina que es diluida con respecto al plasma. El máximo poder de concentración del riñon es de 1.200 mOsm/kg, por ello un mínimo de 500ml es necesario para excretar la carga diaria de solutos de 600 mosm. Los requerimientos de líquidos pueden estimarse de la siguiente manera:

- 4ml kg/h por los primeros 10 kg
- 2ml kg/h por los siguientes 10 kg
- lml kg/h por los kilogramos restantes

Como resultado, un hombre de 70 kg requeriría 2.640ml/día. La terapia de mantenimiento cubre las pérdidas insensibles más el requerimiento diario, para mantener un balance hídrico adecuado. Los requerimientos de agua pueden incrementarse significativamente en caso de fiebre (500 ml/día por cada °C > 37), ventilación mecánica o pérdidas gastrointestinales.

El trauma y otras enfermedades alteran el volumen y la composición de los espacios intracelular y extracelular, así como la dinámica de distribución de los fluidos y su excreción. Pacientes con diarrea u obstrucción intestinal, pueden requerir varios litros de reposición para mantener el balance.

Para preservar el volumen plasmático después de trauma, cirugía, shock hemorrágico o sepsis; los ríñones reabsorben agua y sodio por efecto de la HAD. La pérdida de volumen intravascular, estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibe el péptido natriurético, lo cual, provoca retención de sodio. La estimación de las pérdidas de volumen intravascular, es una tarea compleja, que requiere un enfoque integral, a través de la medición de ciertos marcadores del volumen circulante (Tabla 78.I).

ELECTROLITOS

El riñon puede adaptarse a un amplio rango de ingesta de sodio, activando mecanismos de conservación o excreción de este catión. En estados de depleción de sodio, el sodio urinario puede caer a menos de 5 mEq/L. por ello, no es necesario reemplazar grandes cantidades de sodio, cuando se administran líquidos de mantenimiento.

Usualmente se da un aporte de 50-100 mEq/día de sodio, (1-2 mEq/kg/día) y 35 - 70 mEq/día de pota-

Tabla 78-I
Pérdidas estimadas de sangre
Basados en la presentación inicial del paciente (hombre 70 kg)

Pérdidas	Clase 1	Clase 2	Clase 3	Clase 4
Pérdida de sangre (ml)	< 750	750-1.500	1.500-2.000	> 2.000
Pérdida de sangre (%)	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frecuencia cardiaca	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	Normal	Normal	Baja	Baja
Presión de pulso	Normal	Baja	Baja	Baja
Frecuencia Respiratoria	14-20	20-30	30-40	> 35
Gasto urinario (ml/h)	> 30	20-30	5-15	0
SNC	Alerta	Ansioso	Ansioso y confuso	Confundido y letárgico

Fuente: Adaptado de ATLS for Doctors. American College of Surgeons

sio (0.5 - 1 mEq/kg/día). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o cirrosis, deben recibir la menor cantidad posible de sodio al día.

Tres sistemas regulan el sodio corporal total y con ello el volumen del líquido extracelular, cada uno de los cuales tiene una rama aferente o sensorial, que detecta el cambio de volumen del líquido extracelular y otra eferente, que aumenta o disminuye la excreción renal de sodio.

1.- Receptores localizados en las células yuxtaglomerulares del riñon, detectan los cambios en la perfusión renal y responden produciendo cambios en la liberación de renina, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La *renina* hidroliza el péptido hepático *angiotensina geno,* formando la *angiotensina 1;* que posteriormente es convertida por la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA) en la hormona activa **angiotensina II.** La angiotensina II provoca vasoconstricción de las arteriolas; estimula la liberación de aldosterona, el centro de la sed en el hipotálamo y la liberación de HAD. Estos factores combinados, incrementan el nivel de agua corporal y la presión arterial.

2.- Receptores de volumen, localizados en las grandes venas y en la aurícula, sensibles a pequeños cambios en el llenado auricular y venoso. Su activación provoca la liberación de **factor atrial natriurético,** que promueve la excreción renal de sodio.

3.- Receptores de presión, localizados en la aorta y el seno carotídeo, sensibles a cambios en el volumen del líquido intravascular. Al ser estimulados, activan el sistema nervioso simpático que provoca la retención renal de sodio.

El Na corporal total, es de 4200 mmol (50% en el LEC) y el K corporal total, 3500 mmol (50-60 mmol en el LEC). Si se incrementa el sodio total, aumenta el volumen de líquido extracelular y aparece edema. Al disminuir el sodio total, ocurre una depleción de volumen, que se manifiesta clínicamente por taquicardia, hipotensión y sequedad de la piel. El balance hídrico está estrechamente ligado al balance electrolítico, pues los electrolitos determinan la presión osmótica, principal responsable del movimiento de fluidos.

El sodio y el cloro son los principales electrolitos del agua extracelular, en tanto que el potasio y los fosfatos ($P0_4$) son los principales electrolitos intracelulares. Sus concentraciones se presentan en las tablas 78.II y 78.III

En los líquidos corporales existe un balance iónico, donde la concentración de cationes (Na, K, Ca, Mg) es similar a la concentración de aniones (bicarbonato, cloro, sulfato, fosfato, ácidos orgánicos, aniones proteicos) expresada en miliequivalentes.

La relación entre miliequivalentes y miligramos se obtiene al dividir su peso en miligramos por el

Tabla 78-II
Composición iónica de los líquidos corporales

SOLUTOS	LEC	LIC
Sodio	135-145 mEq/L	10-20 mEq/L
Potasio	3.5-5.0 mEq/L	130-140 mEq/L
Cloro	95-105 mEq/L	
Bicarbonato	22-26 mEq/L	
Glucosa	90-120 mg/dl	
Calcio	8.5-10 mg/dl	
Magnesio	1.4-2.1 mEq/L	20-30 mEq/L
BUN	10-20 mg/dl	10-20 mg/dl

Fuente: Preston RA

peso molecular y multiplicarlo por la valencia. Como las concentraciones de electrolitos en sangre se las expresa usualmente en mEq/L, las siguientes fórmulas pueden ser utilizadas para convertir mg/dl a mEq/L y viceversa:

$$mEqlL = \frac{me\ I\ di \times 10 \times valencia}{Peso\ atómico}$$

$$mg\ 1\ äl\ \frac{mEq\ I\ Lx.\ peso\ atómico}{10 \times valencia}$$

Ejemplo, 1 g. NaCl expresado en mEq:

1 *g* (1000 *mg) NaCl* - lOOOmg x l/[(23x l) + (35.5 x 1)]

Na (Peso atómico, 23; *Valencia,* l)

+ *Cl (Peso atómico,* 35.5; *Valencia,* 1) = 58.5

1 *g NaCl* -1000/ 58.5- 17.1 *mEq*

El riñon normal puede adaptarse a la ingesta de potasio, en estados de deficiencia de la excreción renal de este catión, se puede reducir a 10 mEq/día. La dieta normal, contiene cerca de 1 mEq/kg/día. Bajo condiciones normales se administra 20-60 mEq/día en soluciones de mantenimiento. La administración de soluciones salinas sin potasio, puede derivar en el intercambio distal de sodio con potasio, que se pierde en la orina e induce hipokalemia.

Los electrolitos son tan necesarios como el agua, así el requerimiento diario de sodio es 50-150mmol y de potasio 20-40mmol. El requerimiento de agua y sodio puede satisfacerse con un litro de solución salina al 0.9% más 2 litros de dextrosa al 5%.

Tabla 78 -III
Concentración de electrolitos en el plasma

Electrolitos	Cationes (mEq/L)	Aniones (mEq/L)
Na^+	142	
K^+	5	
Ca^+	5	
Mg^+	3	
$HCO3^-$		27
Cl^-		103
$HPO4^-$		2
$SO4^-$		1
Ácidos orgánicos		6
Proteínas		16
Total	155	155

Fuente: Adaptado de Goldberger E.

El reemplazo correcto de líquidos depende de la distribución de agua, sodio y proteínas en el cuerpo. La tabla 78-V, presenta la composición de líquidos orgánicos y su producción, con el objeto de cuantificar necesidades de los individuos y determinar la composición de los líquidos y solutos de reposición.

En general, el agua y los solutos principales no experimentan alteraciones metabólicas, siendo las concentraciones en los líquidos corporales el resultado del equilibrio de la ingesta y la excreta, tanto de agua como de solutos. El equilibrio es la condición del individuo normal, que a pesar de perturbarse por diversos mecanismos fisiopatológicos, tiene el mismo efecto sobre los líquidos residuales. La tabla 78-VI, presenta valores promedio, bajo el supuesto de una dieta y actividad física regulares, metabolismo normal y ausencia de pérdidas anormales.

Tabla 78-IV
Equivalencias entre peso y mEq de varios aniones y cationes

1 g	NaCl	=	17 mEq	Na
1 g	$NaHCO_3$	=	12 mEq	Na
1 g	Na lactato	=	9 mEq	Na
1 g	KCl	=	13.9 mEq	K
1 g	K acetato	=	10 mEq	K
1 g	K citrato	=	8.3 mEq	K
1 g	CaCl2	=	20 mEq	Ca
1 g	Ca gluconato	=	5 mEq	Ca
1 g	MgSO4	=	8.3 mEq	Mg

1 mEq	Na	=	59 mg	NaCl
1 mEq	Na	=	84 mg	NaHCO3
1 mEq	Na	=	112 mg	Na Lactato
1 mEq	K	=	74.5 mg	KCl
1 mEq	K	=	100 mg	K acetato
1 mEq	K	=	120 mg	K citrato
1 mEq	Ca	=	55 mg	CaCl2
1 mEq	Ca	=	254 mg	Ca gluconato
1 mEq	Mg	=	120 mg	MgSO4

Tabla 78-V
Producción y composición de diversos líquidos orgánicos
(Valores en 24 horas)

	Volumen	Composición			
		Na^+	K^+	Cl^-	$HCO3^-$
	ml/24 h	mM			
Sudor	100-200	50-80	5	40-85	
Gastrointestinal					
Saliva	1,500	10	30	10	10-20
Jugo gástrico	2,500	10-115	1-35	90-150	0-15
Bilis	500	130-160	3-12	90-120	40-50
Jugo pancreático	700	115-150	3-8	55-95	60-120
Jugos intestinales	3,000				
Yeyuno		85-150	2-10	45-125	
Ileon		85-120	3-10	60-130	
Ileostomía		40-50	3-5	20-30	
Cecostomía		45-135	5-45	20-90	
Heces					
Normales	100	5	50	5	
Diarrea (Cólera)	0	130	20	100	50

Fuente: Goodman & Gilman

El déficit de fluidos puede estimarse por la historia clínica, el examen físico, la concentración de electrolitos y la tonicidad sérica. Así, la deshidratación puede ser de varios tipos: **isotónica,** osmolaridad sérica de 270 - 300 mOsm/L, Na sérico de 135 -150 mEq/L; **hipotónica,** osmolaridad sérica <270 mOsm/L y una concentración de Na sérico <130 mEq/L; **hipertónica,** osmolaridad sérica >310 mOsm, concentración sérica >150 mEq/L. Los pacientes con deshidratación hipertónica requieren particular atención por las potenciales complicaciones como edema cerebral, durante la rehidratación

ALTERACIONES DE LA OSMOLALIDAD

HIPONATREMIA

Una baja concentración de sodio (<135 mEq/L), no indica si el sodio extracelular está aumentado, disminuido o normal, usualmente está asociada con exceso de agua, debido a una alteración de la excreción renal de agua en presencia de aporte continuo.

Si la hiponatremia se desarrolla rápidamente puede haber síntomas severos provocados por edema cerebral, tales como somnolencia, coma y convulsiones. En cambio, si la hiponatremia se desarrolla en el curso de varios días, puede no presentar síntomas. El tratamiento es urgente, cuando la hiponatremia es sintomática; y, gradual, cuando es asintomática.

En la mayoría de causas de hiponatremia, la os-molalidad de la sangre está reducida, sin embargo, puede coexistir hiponatremia sin alteraciones de la osmolalidad, tal es el caso de la pseudohiponatremia, debida a la acumulación de triglicéridos o proteínas en el plasma. En estas condiciones, la osmolalidad sérica es normal, pero la osmolalidad calculada es baja y no requiere tratamiento.(Tabla 78.VII)

Hiponatremia con hipertonicidad

Es una forma especial de hiponatremia, a menudo causada por hiperglicemia severa en diabetes mellitus mal controlada. El sodio baja, por efecto de la hipertonicidad e hiperosmolalidad sérica, que provoca salida del agua intracelular al compartimento extracelular, reduciendo la concentración extracelular

Tabla 78-VI
Ingreso y excreción de líquidos y electrolitos
(Valores en 24 horas)

	Ingreso		Excreción		
	Oral	*Metabolismo*	*Orina*	*Heces*	*Insensible*
Agua como líquido, ml	1,200	0	1,500	100	900
Agua en alimentos, ml	1,000	300			
Nitrógeno, g	13	0	12	1	0
Sodio, mmol	75	0	74	0.5	0.5
Potasio, mmol	50	0	45	5	0
Cloro, mmol	75	0	74	0.5	0.5
Ácido no volátil*, mEq	0	70	70	0	0
Ácido volátil **, mEq	0	14,000	0	0	14,000

* Son principalmente residuos de ácido fosfórico y sulfúrico del metabolismo
** Exclusivamente CO2
Fuente: Goodman & Gilman

de sodio, consecuentemente, la concentración de sodio disminuye, aunque la tonicidad del LEC esté aumentada. La concentración de sodio cae aproximadamente 1.6 mEq/L por cada incremento de 100 mg/dl sobre el valor normal de la glucosa. La administración de manitol puede también causar hiponatremia, por efecto del aumento de la tonicidad, inducida por su utilización. En ambos casos, la osmolalidad medida se eleva y la osmolalidad calculada baja.

Hiponatremia con hipotonicidad

Conocida también como hiponatremia verdadera, es la forma más común de hiponatremia. Usualmente, el riñon excreta el agua produciendo un gran volumen de orina diluida, encontrar la razón por la cual el riñon no excreta apropiadamente el exceso de agua, es la clave para diagnosticar la causa de hiponatremia. Entre las causas se pueden citar: Insuficiencia renal; depleción del líquido extracelular, a menudo por vómito con continua ingesta de agua; estados edematosos como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, uso de diuréticos, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, síndrome de secreción inadecuada de HAD.

Es el trastorno más común en los pacientes hospitalizados, ocurre en 15 - 30% de estos pacientes. La patogenia de la hiponatremia se ha encontrado que es resultado de la secreción no osmótica de HAD (Arginina vasopresina). Una nueva clase de medicamentos, antagonistas de los receptores V2 de vasopresina que han mostrado efectividad en la excreción de agua libre de electrolitos, con la consi-guiente elevación del Na sérico, en pacientes con Secreción Inadecuado de Hormona Antidiurética (SIHAD) o en estados formadores de edema como insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática. Uno de ellos es el **conivaptan,** aprobado por la FDA para ser administrado por vía IV durante 4 días, para tratar pacientes con hiponatremia euvolémica e hipervolémica.

Entre los agentes farmacológicos asociados con SIHAD, se incluyen: nicotina, clorprapamida, tolbutamida, clofibrato, ciclofosfamida, morfina, barbitúricos, vincristina, carbamazepina, acetaminofeno, AINEs, antipsicóticos, antidepresivos

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la hiponatremia, es la cuidadosa corrección de la concentración del sodio sérico. Se utilizan soluciones salinas isotónicas, con control riguroso de la concentración del sodio, para evitar el síndrome de desmielinización central pontina, cuando la corrección se realiza demasiado rápido.

En casos de síndrome de SIHAD, la restricción hídrica es siempre útil hasta identificar a la condición subyacente y definir la terapia específica. Reciente-

Tabla 78-VII

Características diferenciales de las hiponatremias

	Normoosmolares	Hiperosmolares	Hipoosmolares		
			Hipovolémicas	Normovolémicas	Hipervolémicas
Osm. plasm. medida	N	Alta	Baja	Baja	Baja
Osm. plasm. calculada	Baja	Variable	Baja	Baja	Baja
LEC	N	Alto	Bajo	Ligeram. alto	Alto
LIC	N	Bajo	Alto	Alto	Alto
Volumen Plasmático	N	Ligeram. alto	Bajo	Ligeram. alto	Bajo
Na orina	N	Variable	R: alto/ E.R. Bajo	Alto	Bajo
Na Total	N	N	Bajo	N o Alto	Alto

R: Peerdidas de origen renal
E.R. Pérdidas de origen extrarenal

mente, se han utilizado antagonistas de la vasopresina, que bloquean la acción de la HAD a nivel de túbulos colectores.

En el tratamiento de la hiponatremia asintomática aguda, la restricción hídrica no es suficiente para corregirla, por ello se recurre a soluciones salinas hipertónicas (3%). El riesgo asociado a su uso, es la corrección demasiado rápida o la sobrecorrección. En general, se acepta que la concentración de sodio se eleve a una velocidad no mayor a 1 mEq/L/hora, hasta alcanzar un incremento de 6-8 mEq/L y luego se reduce el aporte a 0.5 mEq/L/hora, una vez que mejoran los síntomas, debe suspenderse la solución hipertónica, pero no se recomiendan, incrementos mayores a 10-12 mEq/L en las primeras 24 horas. El cálculo del volumen de la infusión, se obtiene a partir de:

$$Solución\ NaCl\ (3\%) = 513\,mEq$$

$$Volumen\ de\ Solución\ NaCl\ (3\%) = \frac{\left(\left[Na^{+}_{deseado}\right] - \left[Na^{+}_{medido}\right]\right) \times ACT}{513\,mEq}$$

Ejemplo, mujer de 33 años de edad, 60 kg de peso, que ha recibido soluciones hipotónicas en una cirugía ginecológica, sufre convulsiones. El sodio sérico ha caído a 116 mEq/L y la osmolalidad medida es de 258 mOsm/L. El objetivo terapéutico es alcanzar 120 mEq de Na sérico en 4 horas.

$$Volumen\ de\ Solución\ NaCl\ (3\%) = \frac{(120 - 116) \times (0.5 \times 60)}{513} = \frac{120}{513} = 0.234\ L$$

En consecuencia el volumen de solución salina al 3%, que debe infundirse en 4 horas es de 234 mi. Es preciso el monitoreo horario del sodio sérico y administrar la solución hipertónica por un catéter venoso central.

HIPERNATREMIA

La alta concentración de sodio (>145 mEq/L), generalmente resulta de un déficit de agua y de una dificultad para reemplazar esa pérdida. No se presenta en personas alertas, con un mecanismo de la sed intacto. Generalmente se presenta en pacientes ancianos que tienen infecciones pulmonares o urinarias. También ocurre en pacientes debilitados, enfermedades neurológicas, diabetes insípida central o nefrogénica. Los pacientes pueden aparecer letárgicos o en coma.

Se reconocen varias clases de hipernatremia:

* **Hipernatremia hipovolémica:** déficit de agua mayor > déficit de Na. Ej. diarrea, fístula, vómito, diuréticos.
* **Hipernatremia hipervólica:** ganancia de Na

> ganancia de agua. Ej. administración de soluciones hipertónicas, bicarbonato de Na, ingestión accidental de sal, Sd Cushing, etc.

* **Hipernatremia euvolémica:** pérdidas extrarrenales como la hiperventilación, diabetes insípida central o nefrogénica.

El tratamiento incluye: cálculo del déficit aproximado de agua; administración de agua a una velocidad suficiente para corregir la hipernatremia, pero lo suficientemente lenta para evitar el edema cerebral; y, monitoreo constante. Para calcular el déficit de agua:

$$Déficit\ de\ agua = ACT \times \frac{Na^{+}_{medido} - Na^{+}_{deseado}}{Na^{+}_{deseado}}$$

El agua debe ser administrada como solución dextrosada, con monitoreo constante de la glicemia y la glucosuria. Varios expertos consideran que es más conveniente utilizar la vía oral.

HIPOKALEMIA

Se define como una concentración plasmática < 3,5 mEq/L. Las causas de hipokalemia, están divididas en: Pseudohipokalemia, hipokalemia por redistribución, pérdidas extrarenales y pérdidas renales de potasio. Las consecuencias clínicas de la hipokalemia incluyen: manifestaciones neuromusculares (debilidad, fatiga, parálisis, disfunción de músculos respiratorios y rabdomiolisis); manifestaciones gastrointestinales, (constipación, ileo); diabetes insípida nefrogénica; cambios electrocardiográficos y arritmias.

Si la fuente de la pérdida de potasio no es evidente, es útil determinar la excreción urinaria de potasio en 24 horas, si esta es mayor que 20 mEq en 24 horas, en presencia de hipokalemia, implica que la pérdida de potasio ocurre en el riñon. El reemplazo por la vía oral es preferible a la intravenosa, la administración intravenosa es potencialmente peligrosa por el riesgo de provocar hiperkalemia severa, por otro lado, el potasio irrita las venas, debido a lo cual, las concentraciones mayores de 30 mEq/L o la administración mayor a 10 mEq/hora, no se recomiendan.

Se puede perfundir de 10 a 20 mEq/hora por vía periférica y 40 mEq/h por vía central. La administración superior a estos valores puede predisponer a taquicardia ventricular.

HIPERKALEMIA

Concentración >6.5 mEq/L. Es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato, sus manifestaciones clínicas incluyen signos neuromusculares (debilidad, parálisis ascendente e insuficiencia respiratoria); cambios electrocardiográficos que van desde la elevación de la onda T a la prolongación del intervalo PR, ritmo idioventricular y ensanchamiento del complejo QRS.

Entre sus causas se incluyen: Pseudohiperkalemia, hiperkalemia por redistribución, hipoaldosteronismo, insuficiencia renal, destrucción tisular, hemolisis y utilización de ciertos medicamentos (suplementos de potasio, succinilcolina, ahorradores de potasio, digital, etc).

Cuando se presenta hiperkalemia, su diagnóstico y manejo debe ser simultáneo. El manejo del paciente con deficiencia de aldosterona, incluye reemplazo hormonal, restricción de potasio en la dieta, administración de diuréticos y mineralocorticoides.

En el caso de hiperkalemia debida a falla renal, el tratamiento definitivo es la diálisis, sin embargo, puede recurrirse temporalmente al uso de resinas de intercambio iónico, bicarbonato de sodio, gluconato de calcio, glucosa hipertónica con insulina regular.

SOLUCIONES PARA CORREGIR EL DESQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO

SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL (SRO)

La diarrea es una de las principales causas de muerte en niños menores de 5 años, en los países en desarrollo. La mayor parte de estas muertes ocurren por deshidratación, que puede ser tratada con soluciones de rehidratación oral en el 90% de los casos. Se reporta un promedio de 3.3 episodios de diarrea por año en niños menores de 5 años y más de 10.000 muertes diarias.

En los últimos 20 años, la Organización Mundial de la Salud y UNICEF, recomendaron una solución de rehidratación oral que contenga 90 mmol/L de sodio y 110 mmol/L de glucosa, la cual, ha demostrado eficacia en el tratamiento de niños y adultos con diarrea, independientemente de su etiología. (Tabla 78-VIII) Los beneficios de la terapia de rehidratación oral, que fueran demostrados en la epidemia de cólera

en 1968, se aplicaron a todas las formas de diarrea infecciosa. No obstante haber demostrado eficacia, estas soluciones no son utilizadas en mayor medida, en parte debido a que al no reducir el volumen o la frecuencia de las evacuaciones, es interpretado como ineficaz el procedimiento.

En años recientes la OMS recomendó una nueva SRO, que contiene menos sodio y glucosa, con el objeto de reducir el volumen de las heces y la necesidad de recurrir a soluciones intravenosas, no programadas, lo cual fue comprobado en estudios con nivel de evidencia I. Sin embargo, la menor osmolaridad de la nueva fórmula, no es adecuada para los pacientes con cólera, por el riesgo de provocar hiponatremia. En estos casos, otras formulaciones que contienen glucosa+glicina o sustrato de arroz con una concentración de electrolitos que mantienen el balance y evitan la hiponatremia, son más efectivas en pacientes con cólera que las propuestas por la OMS.

Un metaanálisis realizado por Hahn y colaboradores con SRO de osmolaridad reducida, mostró que los niños tratados con esa fórmula, tuvieron menor volumen de heces, menos vómito y recurrieron con menor frecuencia a soluciones parenterales no programadas, que aquellos tratados con la formula estándar de la OMS. Actualmente la OMS recomienda una SRO con contenido intermedio de sodio (75 mmol/L), sin embargo, el análisis del estudio no incluyó niños con cólera. Los datos de adultos sugieren; que ambas fórmulas son efectivas, pero la hiponatremia se presenta más frecuentemente en pacientes que reciben soluciones hipoosmolares.

Las SRO deben indicarse tan pronto como sea posible en casos de diarrea, el objeto es rehidratar al paciente en las primeras 4 horas y mantener el aporte hasta la recuperación. Comparativamente la rehidratación oral y la de ruta oral no muestra diferencias significativas, pero en una y otra debe agregarse suplementación de zinc.

SOLUCIONES PARENTERALES

Cristaloides

Son sustancias que forman una verdadera solución y pasan libremente a través de las membranas se-*i* mipermeables, contienen agua, dextrosa, electrolitos y permanecen en el compartimento intravascular por cerca de 45 minutos. Son útiles para restaurar el déficit de volumen y electrolitos del compartimiento extracelular, usualmente son bien tolerados y pueden administrarse por venas periféricas, también puede utilizarse en el manejo de líquidos en el posoperatorio, shock, hemorragia, en conjunto con transfusiones de sangre y quemaduras. Otras ventajas son su bajo costo, seguridad, fácil almacenamiento y disponibilidad. Su principal limitación es la cantidad de fluido necesario para restaurar el volumen plasmático.

Se estima que 5 litros de cristaloides son necesarios para reemplazar 1 litro de sangre, porque solamente el 20% del volumen alcanza la circulación. Sin embargo, el incremento subsecuente de líquido intersticial, puede alterar la cicatrización de los tejidos y el intercambio gaseoso.(Tabla 78-IX)

Tabla 78-VIII
Organización Mundial de la Salud
Sales de rehidratación oral

Composición	Estándar (1.975)	Osmolaridad reducida (2.002)
Glucosa (mmol/L)	111	75
Sodio (mEq/L)	90	75
Potasio (mEq/L)	20	20
Cloro (mEq/L)	80	65
Citrato (mmol/L)	10	10
Osmolalidad (mOsm/L)	311	245

La solución salina isotónica, tiene una tonicidad cercana a la del plasma, es útil cuando se desea expandir el líquido extracelular, donde el uso de soluciones hipotónicas puede provocar hiponatremia.

Dextrosa

Útil para proveer agua libre en el tratamiento de severa hipernatremia, siempre y cuando no provoque hiperglicemia y glucosuria. Un litro de esta solución, entrega un litro de agua al paciente, que lo distribuirá entre el líquido extracelular e intracelular y 50 g de glucosa, que en condiciones normales serán asimilados por las células. El resultado final, es el aporte de un litro de agua libre. La dextrosa al 5% es frecuentemente utilizada para administrar medicamentos y como no contiene sodio, no expande el compartimento intravascular, como las soluciones salinas. Menos del 10% permanece en el compartimiento vascular.

Coloides

Son sustancias que no forman verdaderas soluciones y no pasan a través de las membranas semipermeables, sus infusiones incrementan la presión osmótica, con el consiguiente movimiento de líquidos desde el compartimento intersticial al intravascular, permanecen en el compartimiento intravascular por diferentes períodos de tiempo, dependiendo de su peso molecular. Los más comunes son:

Gelatinas.- Producto de degradación del colágeno animal, tienen un peso molecular promedio de 30 daltons y una vida media de 2 horas, permanecen en el plasma por unas pocas horas, atraviesan fácilmente el glomérulo y proveen agua libre para la pro-**78-IX** ducción de orina. Diferentes marcas, varían en el contenido de electrolitos, el contenido de calcio del Haemacel puede formar coágulos, si se administra con sangre, que contenga citrato en la misma línea intravenosa. El efecto adverso más común es la reacción alérgica, inhiben la agregación plaquetaria e interfieren con la polimerización de la fibrina.

Dextranos. Son polímeros de glucosa con diferentes pesos moleculares (Dextran 70=70.000 dal-tons). Uno de sus efectos adversos es el colapso cardiovascular por reacción alérgica. Los dextranos, también reducen la actividad del factor V y del factor VIII de la coagulación. Los efectos secundarios son más severos cuando el peso molecular es más alto.

Almidones (Hidroxietil almidón - HES Derivado de la amilopectina, es un polímero que no contiene electrolitos. El almidón no modificado, no es útil como sustituto del plasma, ya que es desdoblado rápidamente por la amilasa, la hidroxieti-lación le protege contra el desdoblamiento. Tienen una vida media de 24 horas. Es un expansor plasmático similar a la albúmina al 5 % y genera una presión oncótica de 30 mmHg. Exis-

Tabla 78-IX
Composición química de cristaloides

Solución	Glucosa (g/L)	Osm	Na+ (mEq/L)	Cl- (mEq/L)	Indicaciones	Precauciones
Dextrosa 5% A.D.	50	252	0	0	Requerimiento de agua libre. Administrar medicamentos. Evitar sobrecarga de sodio.	Contiene glucosa y puede alterar el control de la diabetes
NaCl 0.9%	0	308	154	154	Reemplazo del LEC. Requerimiento de soluciones perioperatorias.	Sobrecarga de volumen en pacientes con falla cardiaca o renal.
NaCl 0.45%	0	154	77	77	Requerimiento de agua libre y sodio. Tratamiento de estados hipertónicos con depleción del LEC.	Hipotónico al plasma. Puede causar hiponatremia severa.
NaCl 3%	0	1026	513	513	Tratamiento de hiponatremia severa sintomática.	Sd. De desmielinización. Sobrecarga de volumen. Hipernatremia.
Ringer Lactato	0	272	130	109	Reemplazo del LEC. Requerimiento de soluciones perioperatorias.	Sobrecarga de volumen en pacientes con falla cardiaca o renal.

ten diferentes productos, con diferentes pesos moleculares, las partículas más grandes, tienen efecto más prolongado, son útiles en pacientes con síndrome de fuga capilar, pero no puede ser administrado, sin agua, si el requerimiento de reemplazo es mayor que 30% del volumen plasmático. Debe administrarse conjuntamente con agua, de lo contrario, puede ocurrir una nefrosis osmótica y falla renal aguda. Estas soluciones interfieren con el factor de von Willebrand, el Factor VIII y aceleran la conversión de fibrinógeno en fibrina, lo que resulta en la formación de un coágulo débil.

Albúmina Es la fracción del plasma responsable de la presión osmótica de la circulación y por ello ha sido usada como un sustituto del plasma, deriva de plasma humano esterilizado. La solución al 4-5% refleja el plasma normal genera una presión oncótica de 20 mmHg; al 20% no contiene sal. Fue utilizada ini-cialmente para reemplazar las pérdidas de líquidos en los quemados, donde la pérdida de albúmina es un problema. Las mayores limitaciones para su uso son el alto costo de producción y su escasa disponibilidad. (Tabla 78-X)

DEBATE COLOIDES VS. CRISTALOIDES

Continúa el debate en la elección del tipo de fluido utilizado para resucitación. Durante la II Guerra Mundial, los cirujanos notaron que el agua y la sal se retenían después de la cirugía y fue una práctica corriente restringirlas, con los subsecuentes problemas de la depleción de volumen. En los años 60, los estudios mostraron que los pacientes que recibieron cristaloides y sangre tuvieron mejores resultados que aquellos que solamente recibieron sangre.

El debate sobre el uso de coloides o cristaloides, se remonta al siglo XIX, cuando Cohnheim & Lichtheim encontraron edema de la mucosa gástrica en pacientes que fueron resucitados con solución salina y Starling sugirió que la albúmina podría prevenir el edema.

Un meta-análisis realizado por Schierhout &Roberts concluyó que no debería utilizarse en forma rutinaria coloides para reemplazo de volumen en pacientes críticos, debido a un incremento del 4% en la mortalidad, asociada con su uso.

Una nueva revisión realizada por Hankeln & Beez llega a la conclusión opuesta, esto es que los coloides son más efectivos que los cristaloides para optimizar las variables fisiológicas y mantener el aporte de oxígeno a los tejidos, debido a que permanecen más tiempo en el volumen circulante.

El problema es la dificultad para comparar diferentes estudios, debido a la variedad de casos de estudio, la diferencia de los protocolos, el volumen y el tipo de líquidos utilizados; todo lo cual evita obtener conclusiones definitivas sobre esta controversia. De todas maneras, al no existir diferencias significativas en el uso de los dos tipos de soluciones, la utilización de cristaloides es más costo-efectiva.

NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral, se refiere a la administración de nutrientes, a través del sistema circulatorio. Las soluciones utilizadas en nutrición parenteral deben contener proteínas, carbohidratos, grasas, electrolitos, vitaminas, minerales y agua, en proporciones similares

Tabla 78-X
Composición química de coloides
mmol/L (mg/dl)

Solución	Na+	K+	Ca+	Cl-	Osmolalidad	pH	Duración del efecto	% Anafilaxis
Plasma	140	4	2.3 (9.2)	100	285-295	7		
Gelatina (Gelofusine)	154	0.4	0.4 (1.6)	125	279	7.4	1-2 h	0.345
Gelatina (Haemaccel)	145	5.1	6.25 (25)	145	301	7.3	1-2 h	0.345
Dextran 70	0	0	0	0	287	5	1-2 h	0.273
Albúmina 4.5%	145	<2	0	145	290	7.4	2-4 h	0.099
Albúmina 20%	145	<2	0	145	290	7.4	2-4 h	0.099
HES 6%	0	0	0	0	300	5.5	6-18 h	0.058

a los administrados por el tracto gastrointestinal.

El soporte nutricional, constituye un poderoso instrumento terapéutico de la medicina moderna, su uso se generalizó a partir de 1.968, cuando Dudrick demostró que era posible mantener el estado nutricional de los pacientes, con la administración de nutrientes a nivel de la vena cava.

La desnutrición en pacientes hospitalizados, se asocia con mayor morbilidad, prolongada estancia hospitalaria y mayores costos para el sistema de salud. Por ello, el soporte nutricional, se ha vuelto estándar para pacientes hospitalizados. Actualmente, se recomienda soporte nutricional para aquellos pacientes críticos que no puedan ingerir alimentos por al menos 5 días; o, en los pacientes no críticos por 7-14 días. Numerosos estudios concuerdan que la alimentación enteral es preferible a la parenteral, por ello, la nutrición parenteral, está contraindicada en pacientes cuya función intestinal está preservada.

Los requerimientos energéticos de un individuo normal provienen de: glucosa 60%, grasas 30% y proteínas 10%. El balance energético basal tiene dos componentes: el ingreso de nutrientes que proveen de energía y el gasto energético. El requerimiento calórico basal (RB), varía de acuerdo al género, edad, peso y talla, puede estimarse aplicando la ecuación de Harris-Benedict:

$$RB_{Hombre} = 66 + (13.7 \times peso_{kg}) + (5 \times talla_{cm}) - (6.8 \times edad_{años})$$

$$RB_{Mujer} = 665 + (9.6 \times peso_{kg}) + (1.8 \times talla_{cm}) - (4.7 \times edad_{años})$$

A estos resultados se les aplica un factor de incremento, en función del nivel de actividad del individuo, además, estos requerimientos básales se modifican con el estrés, por lo cual, deben multiplicarse por factores de injuria y factores de actividad, para obtener los requerimientos energéticos totales.

Otra forma de determinar los requerimientos calóricos básales, es mediante la ecuación de Schofield

$$RB_{Schofield} = 25 - 30\ kcal/kg/día$$

Se conoce que los requerimientos aumentan en los procesos agudos; así, en un paciente post quirúrgico simple hay un incremento del 10-15%; en un paciente febril, el incremento es de 5,8 por cada grado de fiebre; en un politraumatizado, del 25%; en un paciente con sepsis severa, del 50%; en peritonitis grave, entre 20-40%; y en un gran quemado, el incremento puede ser de 100 o 200%. (Asociado a un aumento importante del requerimiento diario de proteínas, que es de 0,8 g/kg/día). También hay aumento en pacientes desnutridos y en aquellos con afecciones tu-morales. Las modificaciones en los requerimientos implican, en ocasiones, modificación en la vía de administración. (Tabla 78.XI)

CARBOHIDRATOS

La glucosa es utilizada en nutrición parenteral como la principal fuente energética, 50-60% del aporte calórico total; proporciona 4 kcal/g, se consumen 120-140 g/día y cualquier déficit es sustituido por gluconeogénesis.

El cerebro la emplea como única fuente energética y en pacientes adultos, la tasa óptima de aporte es de 4 mg/kg/min (5.7 g/kg/día) y no es recomendable sobrepasar estos límites. En infantes y niños, la utilización de glucosa puede variar de 8-13 mg/kg-/min (11.2-19 g/kg/d), pero los infantes críticos no toleran más de 8-10 mg/kg/min.

Tabla 78-XI

Requerimientos según factores de estrés

	Factor (%)
Malnutrición	-30
Peritonitis	15
Trauma partes blandas	15
Fractura	20
Fiebre (por c/ oC)	13
Infección moderada	20
Infección severa	40
Quemadura<20% BSA	50
Quemadura 20-40% BSA	80
Quemadura>40% BSA	100

Soluciones glucosadas hipertónicas, empleadas en nutrición parenteral total (NPT), usualmente tienen una tonicidad mayor que 340 mOsm/L. Soluciones con osmolaridad mayor que 600 mOsm/L, no deben ser administradas por vía periférica, sino por catéteres venosos centrales.

GRASAS

La primera emulsión grasa tolerada por vía parenteral fue desarrollada por Wretlind en 1.961, compuesta por aceite vegetal (soya) emulsificada con lecitina de yema de huevo y acondicionada con glicerol, para aumentar la tonicidad. En 1.976, se desarrolló otra emulsión grasa para uso parenteral, compuesta por aceite de soya (50%) y aceite de coco (50%). En 1.992, se desarrolló una nueva emulsión compuesta por 80% de aceite de oliva y 20% de aceite de soya, que provee un 65% de ácidos grasos monosaturados, 20% de ácidos grasos esenciales y 15% de ácidos grasos saturados.

Los lípidos proporcionan alta energía (9 kcal/g) en pequeños volúmenes y baja osmolalidad (280-330 mosmol/kg), lo cual permite administrarlos por vía periférica. Proporciona habitualmente el 30% del aporte calórico total.

La emulsión es una mezcla de lípidos y agua, donde las partículas de lípidos se mantienen dispersas en el medio acuoso por agentes emulsionantes, como los lípidos polares. El emulsificante utilizado en todas las preparaciones es la lecitina de la yema de huevo, que tiene una configuración química bipolar, ubica su grupo lipófilo en dirección de la partícula de aceite y el grupo hidrófilo en la fase acuosa, impidiendo así la aglutinación de lipomicrones. Los ácidos grasos contenidos en estas emulsiones, son principalmente ácidos grasos de cadena larga: linoleico, lino-lénico, oleico y palmítico; de cadena media; cáprico, láurico y caproico.

Las emulsiones grasas pueden sufrir inestabilidad caracterizada por floculación o agregación de las partículas de grasa haciéndolas de mayor tamaño; la cual se produce en presencia de la fuerza iónica creciente dada por cationes monovalentes, divalentes (Ca y Mg), trivalentes (Cr) y por un pH ácido (<5.5); que pueden romper la emulsión. Se administran solas o en combinación con aminoácidos y dextrosa en las llamadas mezclas 3 en 1, al adicionar los lípidos, después de la mezcla de aminoácidos y dextrosa, se amortigua el pH ácido de la dextrosa;y no se debe añadir medicación al frasco de la emulsión por la posibilidad de trastornos en la estabilidad de la emulsión. La administración intermitente es preferible a la administración continua, por cuanto el compromiso del sistema inmunológico es mayor en infusiones continuas.

Las partículas grasas son eliminadas de la circulación, con la misma velocidad que los quilomicrones naturales siendo mayor la depuración cuando se administra glucosa. Las partículas de triglicéridos de cadena larga son captadas por los músculos (47%), tejido subcutáneo (13%), área esplácnica (25%) y miocardio (14%).

Las indicaciones para la administración de emulsiones grasas son dos, como fuente energética y como fuente de ácidos grasos esenciales.

En los últimos años, se han utilizado emulsiones con ácidos grasos de cadena media, conjuntamente con los de cadena larga; demostrando algunas ventajas, especialmente que el metabolismo intracelular de los ácidos grasos de cadena media no requiere de carnitina y estas mezclas utilizadas más rápidamente que las emulsiones con ácidos grasos de cadena larga, exclusivamente. Las nuevas emulsiones grasas, están siendo desarrolladas para su aplicación en el área de inmunomodulación.

Se plantean interrogantes sobre el efecto de las grasas en la función pulmonar, particularmente en niños y adultos con lesión pulmonar aguda. Se reportan reacciones adversas que obligan a descontinuar la infusión como alergia, disnea, cianosis, hiperlipidemia, hipercoagulabilidad, hipertermia, diaforesis y dolor torácico. Otros efectos adversos señalados son: esteatosis, colestasis, compromiso del sistema inmunológico, alteración de la difusión de los gases, embolia pulmonar y edema pulmonar.

Las contraindicaciones para su uso son: trastorno del metabolismo de los lípidos, daño hepático grave, diabetes descompensada y acidosis metabólica.

PROTEÍNAS

La administración de proteínas endovenosas se realizó con éxito desde 1.937, cuando se utilizó un hidrolizado de caseína. Estos hidrolizados fueron reemplazados más tarde por soluciones de aminoácidos cristalinos, que ofrecen la ventaja de flexibilidad en la composición y pureza sobre proteínas hidrolizados. Las combinaciones de aminoácidos se han desarrollado tratando de imitar la composición de proteínas de alto valor biológico.

Uno de los requisitos en el desarrollo de soluciones de aminoácidos es que contengan todos los aminoácidos esenciales (valina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, triptófano, fenilalamina, treonina) y preferiblemente todos los no esenciales (alanina, ácido glutámico, prolina, ácido aspártico, serina, asparagina). Algunos aminoácidos son esenciales en ciertas condiciones (histidina, arginina, cisteína, tirosina, glutamina y glicina). Las soluciones de aminoácidos están indicadas en el mantenimiento o depleción del compartimiento proteico, la dosis máxima de aminoácidos por vía parenteral no debería sobrepasar 2.5 g/kg/día, por la frecuencia de trastornos hepáticos derivados de dosis más altas.

Las proteínas proporcionan 4 kcal/g de aporte calórico. Las necesidades de proteínas varían con la edad, los aportes recomendados son 3,0 g/kg/día en recién nacidos pretérmino; 2,5 g/kg/día en lactantes menores de 2 años; 1,5 - 2,0 g/kg/día en los niños hasta la adolescencia, y 1,0-1,5 g/ kg/día en adolescentes y adultos. Se usan soluciones de aminoácidos cristalinos.

La medición del nitrógeno uréico urinario es necesaria para determinar el balance nitrogenado en los pacientes que reciben NPT. El balance nitrogenado permite al médico asegurar que la ingesta proteica alcance un nivel de seguridad. El balance es la diferencia entre la ingesta y excreta de nitrógeno en la orina, heces y sudor. El ayuno y las infecciones provocan un estado de balance negativo. La mayor tasa de utilización de una mezcla de aminoácidos, parece ocurrir con una relación de 120 calorías/g de nitrógeno.

Se estima que normalmente se pierden 3-4g/d nitrógeno

$$Balance\ Nitrogenado = N_{ingerido} - N_{excretado}$$

$$1gN = 6.25\ g\ proteína$$

$$N_{ingerido} = \left(\frac{\text{Pr}\,oteína_g}{6.25}\right)$$

$$N_{excretado} = NUU_{24h} + NU_{no\ urinario}^{*}$$

Las combinaciones de aminoácidos, grasas y carbohidratos deben complementarse con adición de minerales, vitaminas y oligoelementos, para constituir soluciones que brinden nutrición parenteral total.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

A.S.P.E.N. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr2002; 26(Suppl):18SA, 19SA, 92SA.

Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% Saline. Clin Nutr 27:179, 2008

Bietew S, Imbriano L, et al. More on renal salt wasting without cerebral Disease: Response to saline infusión. Clin J Am Soc Nephrol. 4(2): 309, 2009

Centers for Disease Control and Prevention. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR 1992;41(No. RR-16).

Cooper N, Cramp P. Essential Guide to Acute Care. Londres. BMJ Books. 2003.

Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries *Nikhil Thapar, Ian R Sanderson Lancet* 2004; **363:** 641-53

DugganC,FontaineO,PierceN,etal: Scientific Rationale for a Change in the Composition of Oral Rehydration Solution. JAMA. 2004; 291:2628-2631.

Gail Cresci, Targeting the Use of Specialized Nutritional Formulas in Surgery and Critical Care Jburnal of Parenteral and Enteral Nutrition, Voí. 29, No. 90011, 2005 S92-S95

Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, XI Edición.

Hankeln KB, Beez M: Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes in critically ill in-patients with various aetiologies of haemodynamic instability. Int J Intensive Care 1998; 5: 8-14.

Marino PL. The ICU Book 3erd edition. Lippincott. William and Wilkins. N. York 2007.

Mora RJ: Soporte nutricional especial. Editorial Médica Panamericana, 3era- Edición, Bogotá, 2004

Nalin DR, Hirschhorn N, Greenough W, et al: Clinical Concerns About Reduced-Osmolarity Oral Rehydration *Solution.* JAMA. 2004; 291:2632-2635.

Presión RA: Acid-Base, Fluids, and Electrolytes. Med Master Inc, Miami, 2002.

The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004 May 27; 350:2247-56

CAPÍTULO 79

FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS

Víctor Espinosa

INTRODUCCIÓN

En el ser humano debe mantenerse el pH extracelular dentro de un rango estrecho. Se considera el pH normal entre 735-7.45 y corresponde a una concentración del hidrógeno en el líquido extracelular de 35-45 mEq/l. El pH se define como el logaritmo negativo de la concentración de hidrógeno.

$pH=-log(H^+)$

El pH normal es esencial para el correcto funcionamiento de todos los procesos enzimáticos y por tanto, para el buen funcionamiento de todos los órganos y sistemas del cuerpo. Los cambios en la concentración de los iones H^+ alteran la totalidad de las funciones del organismo. Los límites de pH compatibles con la vida son 6.85-7.8. Bajo condiciones fisiológicas normales el balance ácido-base es mantenido por el equilibrio entre los iones de hidrógeno generados durante el metabolismo de las proteínas de la dieta y otros procesos metabólicos y la excreción renal de los mismos. La defensa inmediata contra los cambios desfavorables en el pH la proporcionan los amortiguadores, los cuales son capaces de captar o liberar protones instantáneamente en respuesta a las modificaciones de pH de los líquidos corporales. La regulación del pH depende además de los pulmones y los riñones

Se define como ácido a toda sustancia capaz de ceder iones de hidrógeno; base es toda sustancia capaz de aceptar iones hidrógeno. Existen ácidos y bases fuertes y débiles según su capacidad para liberar o captar H. Los más importantes son H2CO3 y HCO3. El pH es inversamente proporcional a la concentración de iones hidrógeno; por tanto, una alta concentración de iones de hidrógeno corresponde a un pH bajo (acidosis) y una baja concentración corresponde a un pH alto (alcalosis). Un pH menor de 7.35 se denomina acidosis y un pH mayor de 7.45 se denomina alcalosis. Según sus orígenes la acidosis o alcalosis puede ser respiratoria o metabólica.*

SISTEMAS PRIMARIOS DE REGULACIÓN ÁCIDO-BASE

Existen tres sistemas primarios que regulan la concentración de hidrógeno en el líquido extracelular para evitar tanto la acidosis como la alcalosis.

1.- Sistemas químicos de amortiguamiento ácido-base (Buffers), son capaces de captar o liberar

iones de hidrógeno que se combinan de manera inmediata, **en segundos,** con un ácido o base para evitar los cambios excesivos en la concentración de iones hidrógeno y tienden a minimizar los cambios que se producen en el pH cuando se añade una base o un ácido al sistema. Existen buffers intracelulares y extracelulares. Los buffers intracelulares son hemoglobina, fosfatos orgánicos y la apatita del hueso. Los buffers extracelulares son el sistema HCO_3/H_2CO_3. La ecuación de este sistema es:

$$H^+ + HCO_3^- <=> H_2CO_3 <=> H_2O + CO_2$$

En este sistema el componente ácido H_2CO_3 está regulado por los pulmones y el componente básico $HC0^-_3$ por los ríñones. Para fines prácticos se puede considerar que el CO_2 y el H_2CO_3 son intercambiables.

La relación de los dos componentes del sistema tampón HCO^-_3 H_2CO_3 se expresa con la ecuación de Henderson Hesselbalch

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO^-_3}{(0.03 \times PCO_2)}$$

Siempre que exista acidemia existe acidosis, sin embargo, puede existir acidosis sin acidemia.

Mientras la relación $HCO^-_3(0.03 \times PCO_2)$ se mantenga en 20, el pH será de 7.40. La relación aproximada es que por cada lmEq/1 que desciende HCO_3 la $pC0_2$ disminuye 1.2 mm Hg. Si el paciente produce suficiente ácido láctico para disminuir el HCO_3 plasmático a 12 mEq/1 y la $pC0_2$ se mantuviese en 40 mm Hg, el pH disminuiría a 7.10, pero si en el mismo paciente la $pC0_2$ disminuye a 25 mm Hg por la hiperventilación secundaria a la acidosis, el pH se mantendrá en 7.30. En ambos casos la acidosis metabólica es la misma con un déficit de bicarbonato plasmático de 12 mEq/1 pero el grado de acidemia es distinto con valores de pH de 7.10 y 7.30.

$$pH = 6.1 + \log \frac{12}{(0.03 \times 40)} = 7.10$$

$$pH = 6.1 + \log \frac{12}{(0.03 \times 25)} = 7.30$$

2.- El sistema respiratorio elimina CO2, actúa en **pocos minutos** después del cambio de pH y finaliza en 12 a 24 horas. Regula la presión parcial de CO2 sanguíneo y de esta manera interviene como segunda línea de defensa frente a los trastornos del equilibrio ácido-base. Las modificaciones de la pC02 determinan incremento o reducción del pH. Al existir un incremento de la ventilación se elimina CO2 del líquido extracelular, que reduce la concentración de iones hidrógeno y aumenta el pH. Por el contrario, una disminución de la ventilación aumenta el CO2 del líquido extracelular que eleva la concentración de iones de hidrógeno produciéndose una disminución del pH. El sistema respiratorio impide cambios excesivos en la concentración de iones de hidrógeno hasta que comience a funcionar el mecanismo renal.

3.- En los ríñones las células de los túbulos producen ácido carbónico y agua por acción de la anhidrasa carbónica, pero esta respuesta es lenta, requiere de **horas a varios días y** es con mucho el sistema regulador ácido-base mas potente que permite un equilibrio prolongado entre la producción y aportes de ácidos y la excreción de los mismos, dando orina tanto acida como alcalina que permite un reajuste de los iones H^+ del líquido extracelular.

Por principio, los mecanismos reguladores no logran normalizar por completo el pH. En casos de acidosis leve la compensación puede ser completa y el pH alcanzan valores normales. En este caso existe **acidosis sin acidemia.** Si el pH no llega a lo normal se habla de compensación parcial. Si no se observa efecto compensador, se habla de acidosis descompensada. Se considera acidosis corregida cuando son superadas las anormalidades primarias. El pH de la sangre arterial es 7.4, el pH de sangre venosa y liquido intersticial es de 7.35, por una mayor concentración de CO_2 el pH intracelular es inferior al plasmático y varía entre 6 y 7.4 porque el metabolismo de las células produce ácido carbónico. El pH de la orina puede variar entre 4.5 y 8. (Tabla 79.I)

EFECTOS ADVERSOS DE ACIDOSIS Y ALCALOSIS SEVERAS

Los efectos adversos de acidosis y alcalosis severas se presentan independientemente si son metabólicas o respiratorias:

1. Acidemia severa.

a. Cardiovasculares

Tabla 79 -I
Alteraciones primarias acidobásicas y compensación esperada

ALTERACION	DEFECTO PRIMARIO	pH	RESPUESTA COMPENSATORIA	MAGNITUD DE LA COMPENSACION
Respiratoria:				
Acidosis				
Aguda	> PCO_2	<pH	> HCO^-_3	> 1 mEq HCO_3 por 10 mmHg > PCO_2
Crónica	> PCO_2	<pH	> HCO^-_3	> 3.5 mEq HCO_3 por 10 mmHg > PCO_2
Alcalosis				
Aguda	< PCO_2	>pH	< HCO^-_3	< HCO_3 2mEq/l por 10 mmHg<PCO_2
Crónica	< PCO_2	>pH	< HCO^-_3	< HCO_3 2mEq/l por 10 mmHg<PCO_2
Metabólica				
Acidosis	< HCO^-_3	<pH	< PCO_2	< PCO_2 1.3 mmHg por <1 mEq HCO_3
Alcalosis	< HCO^-_3	<pH	< PCO_2	> PCO_2 0.7 mmHg por >1 mEq HCO_3

Disminución de la contractibilidad cardiaca
Dilatación arteriolar, venoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo
Incremento de la resistencia vascular pulmonar
Reducción en el gasto cardiaco, presión arterial y flujo renal y hepático
Atenuación de la respuesta cardiovascular a las catecolaminas
Predisposición para arritmias y disminución del umbral para fibrilación ventricular.

b. Respiratorias
Hiperventilación
Disminución de la fuerza de los músculos respiratorios.
Predisposición para fatiga muscular.
Disnea

c. Metabólicas
Incremento en la demanda metabólica
Resistencia a la insulina
Inhibición de la glucólisis anaerobia
Reducción de la síntesis de ATP
Hipercalemia
Incremento en la degradación de proteínas

d. Cerebrales
Inhibición en el metabolismo y regulación del volumen celular Obnubilación y coma

2. **Alcalemia severa**

a. Cardiovasculares
Vasoconstricción arteriolar. Disminución del flujo sanguíneo coronario Disminución del umbral de angina Predisposición para arritmias supraventriculares y ventriculares

b. Respiratorias
Hipoventilación acompañada de hipercapnea e hipoxemia

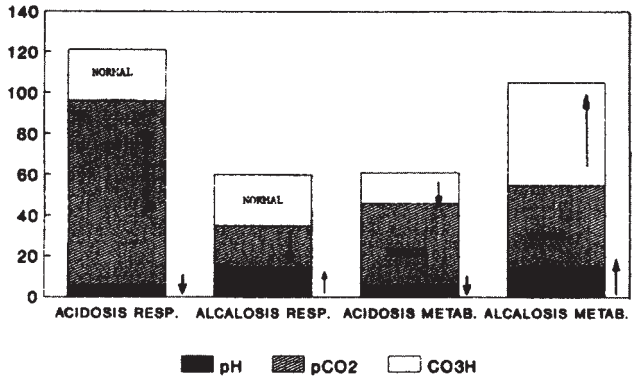
c. Metabólicas
Estimulación de la glucólisis anaeróbica y producción de ácidos orgánicos Hipocalemia
Disminución de la concentración plasmática de calcio iónico Hipomagnesemia e hipofosfatemia

d. **Cerebrales**
Reducción del flujo cerebral
Tetania
Convulsiones, letargia, delirio y estupor

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica es un trastorno caracterizado por un pH inferior a 7.35 con tendencia a la acumulación de H^+ en relación con una disminución de la concentración de HCO^-_3. (Figura 79.1).

La acidosis metabólica puede producirse como consecuencia del aumento endógeno en la produc-



79.1 Modificaciones de pH y presiones parciales de CO2 y CO3H en los trastornos del equilibrio ácido-básico.

ción de ácido (como lactato y cetoácidos), por la pérdida de bicarbonato (como ocurre en la diarrea) o por acumulación de ácidos endógenos (como ocurre en la insuficiencia renal). La acidosis metabólica ejerce efectos notables señalados anteriormente sobre el sistema respiratorio, cardiaco y nervioso. **El hiato aniónico o diferencia aniónica** (AG) refleja la presencia de aniones ácidos y ciertos cationes no rae-dibles de líquido extracelular. Para determinarla se utiliza la siguiente formula:

Hiato aniónico (AG) = $Na^+ - (CL^- + HCO^-_3)$.

Los trastornos de la acidosis metabólica varían según se trate de: acidosis con diferencia aniónica normal o aumentada

1. **Acidosis metabólica con diferencia aniónica normal** (Acidosis aniónica hiperclorémica)

   A.- **Pérdidas gastrointestinales de bicarbonato.**
   a. Diarrea secretora
   b. Fístula o drenaje de intestino delgado o páncreas
   c. Cirugía de enterocolitis necrotizante
   d. Sigmoideostomía ureteral o conducto del asa intestinal
   e. Enterostomía
   f. Uso de aniones intercambiadores de resinas en presencia de insuficiencia renal

   B. Acidosis tubular renal

   C. Otras causas
   a. Administración de HC1, NaH_4Cl, arginina, o hidrocloruro de lisina
   b. Hiperalimentación
   c. Acidosis dilucional

2. **Acidosis metabólica con diferencia aniónica aumentada**

   A. Producción elevada de ácido (ácido no carbónico)

   a. Aumento de la producción del ácido beta hidroxibutírico y ácido acetoacético

   1. Deficiencia de insulina (cetoacidosis diabética)
   2. Inanición o ayuno
   3. Intoxicación por etanol

   b. Producción elevada de ácido láctico
   1. Hipoxia tisular
   2. Sepsis
   3. Ejercicio
   4. Ingestión de etanol
   5. Enfermedades sistémicas: leucemia, diabetes, cirrosis, pancreatitis.
   6. Errores del metabolismo del recién nacido (carbohidratos, ciclo de la urea, aminoácidos, ácidos orgánicos)

   c. Aumento de los ácidos grasos de cade na corta en la fermentación colónica (propionato, butirato, lactato)

   1. Gastroenteritis viral
   2. Otras causas de mala absorción de bicarbonatos

   d. Intoxicaciones agudas causadas por:

   1. Metanol
   2. Etilenglicol
   3. Paraldehidos
   4. Salicilatos/AINE
   5. Aumento de ácido sulfúrico

   B. Disminución de la excreción de ácidos
   Insuficiencia renal aguda o crónica.

Entre los aniones no medibles suelen incluirse proteínas séricas, fosfatos, sulfates y ácidos orgánicos, entre los cationes se considera el potasio, calcio y magnesio séricos. El rango normal del hiato aniónico en el recién nacido es de 8 - 16 mEq/1 y para otras edades es de 10-14 mEq/1.

El incremento de ácidos fuertes debido a producción aumentada o excreción disminuida, determina acidosis con **hiato aniónico aumentado,** mientras que la pérdida de HCO3 o la retención de ion hidrógeno producen acidosis **con hiato aniónico normal.** La disminución de la concentración sérica de K, Ca y Mg, el aumento de la concentración de proteínas, la elevación falsa de sodio en sangre provocan también aumento del hiato aniónico en ausencia de acidosis.

La finalidad del tratamiento de la acidosis metabólica es tratar la causa subyacente que puede ser establecida con el estudio sistemático de los antecedentes, la exploración física y uso racional de laboratorio clínico. La morbi-mortalidad de la acidosis metabólica depende del proceso patológico subyacente y de la gravedad de la acidosis.

El tratamiento con álcalis se reserva para los casos de acidemia severa pH <7.20. No existe acuerdo sobre el beneficio de la utilización del bicarbonato por lo que se recomienda su utilización juiciosa y de manera transitoria para aumentar el pH a 7.25-7.30 y evitar las complicaciones propias de la acidosis severa. En la práctica clínica la utilización en prematuros con pH inferior a 7.25 y en RN con pH < 7.30 de bicarbonato, produjo aumento de la contractibilidad miocárdica y disminución de la postcarga, si el pH es superior a 7,20 y la causa de la acidosis puede ser tratada, la administración de bicarbonato no sería necesaria ya que el riñon normal podría corregir el equilibrio ácido-básico en varios días. La utilización excesiva o infusión rápida, puede provocar hiperosmolaridad y hemorragia intracraneal, por tanto, el bicarbonato debe administrarse lentamente a pacientes con acidosis metabólica documentada y con ventilación alveolar adecuada. El cálculo de la dosis de bicarbonato requerido se lo realiza con las siguientes formulas:

Dosis de Na HC03 (mEq) = déficit de bases (mEq / L) x peso (kg) x 0.3

Dosis de $HC0^{-}_{3}$ (mEq) =

(HC03 deseado - $HC0^{-}_{3}$ observado) x peso (kg) x 0.3

(HC03 deseado =12-15 mEq/1)

Si persiste la patología subyacente, la acidosis metabólica se agrava inexorablemente pese al tratamiento con bicarbonato, al cual se lo considera como un paliativo transitorio para la acidosis grave mientras se consigue la corrección de la patología de base. Se recomienda realizar la corrección con la mitad de la dosis calculada al inicio del tratamiento para evitar la sobrecorrección. Las siguientes dosis se aplican en función de los resultados obtenidos en gasometrías sucesivas

Esta terapéutica no está exenta de problemas, entre sus **efectos adversos potenciales** se encuentran:

a) Sobrecarga de volumen;
b) Desarrollo de hipernatremia;
c) Hipopotasemia como resultado del desplazamiento de este ion del líquido extracelular al intracelular al corregir la acidosis.
d) Aumento en la generación de CO_2, con el riesgo de producir una acidosis paradójica intracelular y en el LCR, dado que el CO_2 pasa a través de las membranas celulares mejor que el HCO^{-}_{3}
e) Aparición de alcalosis metabólica de rebote, que puede aumentar la producción de ácido láctico, desviar la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda y empeorar la oxigenación tisular.
f) Perfusión rápida de bicarbonato no diluido (o en forma de bolo) en catéteres intravenosos centrales, puede producir arritmias importantes e incluso mortales.

En determinadas situaciones, la **trometamina** (Tham) puede utilizarse como tampón alternativo del bicarbonato sódico. Entre las ventajas teóricas de Tham sobre el NaHC03 para tratar la acidosis metabólica, se incluye una capacidad de tamponamiento intracelular mas rápida, la posibilidad de disminuir los niveles del pCC_2 directamente y la de no aumentar la carga de sodio. La trometamina disminuye la pCC_2 directamente reaccionando con el CO_2 del plasma formando cationes y un ion de HCO^{-}_{3} por cada molécula de trometamina. La oliguria es una contraindicación para la utilización repetida de este tampón porque los cationes se excretan por los ríñones. La administración de trometamina también se asocia con depresión respiratoria aguda, que probablemente se deba al brusco descenso de los niveles de $pC0_2$, así como la rápida corrección intracelular de la acidosis en las células del centro respiratorio. Además, cuando se administran dosis elevadas de trometamina se producen hiponatremia, hipoglucemia e hiperpotasemia dilucional. La presión arterial y la presión intracraneal pueden disminuir porque la solución es hiperosmolar y también por la infusión rápida, de tanto la administración debe ser a ritmo lento.

Se recomienda el tratamiento con trometamina como sistema tampón en situaciones que son amenazantes para la vida, debido a una acidosis mixta metabólica y respiratoria. Se sugiere una dosis inicial de 1 a 2 mEq/kg o de 3.5 a 6 ml/kg por vía i.v. con un ritmo de administración que no sobrepase l ml/kg/min.

Dosis de trometamina en ml = déficit de bases (mEq/1) x peso corporal (kg).

Un tercer tampón, el **dicloroacetato,** se ha utilizado con éxito en adultos críticamente enfermos como alternativa al bicarbonato o trometamina. El dicloroacetato aumenta el gasto cardiaco e incrementa la oxidación de piruvato y lactato al estimular la actividad de la piruvato deshidrogenasa. Debido a la poca experiencia disponible su uso no se puede recomendar en el periodo neonatal.

Independientemente del sistema tampón utilizado, hay que tener cuidado de no sobre tratar y minimizar los efectos secundarios del mismo y los cambios bruscos en el pH. Por último, durante la corrección de acidosis metabólica hay que prestar atención especial a un adecuado balance del potasio.

En los casos graves puede ser necesaria la diálisis. La intoxicación con etilenglicol se trata con hemodiálisis. L**omepizola, es** un potente inhibidor de la alcohol-deshidrogenasa que inhibe la generación de metabolitos tóxicos.

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se caracteriza por un incremento inicial de la concentración extracelular de HCO^{-}_{3} suficiente para alcanzar un pH arterial superior a 7.45. (Figura 79.1)

La alcalosis metabólica se presenta cuando existe pérdida de iones hidrógeno, ganancia de bicarbonato bien sea por administración exógena, trastornos de la filtración glomerular, depleción del volumen extracelular con una pérdida mayor de cloro que de HCO^{-}_{3}. La alcalosis metabólica debida a estos mecanismos se mantiene solo cuando existen factores que limiten la excreción renal de HCO^{-}_{3}. La pérdida de iones hidrógeno puede producirse tanto por el tracto gastrointestinal como por los ríñones lo que induce a un incremento en la concentración extracelular de $HC0^{-}_{3}$. Son causas subyacentes en este tipo de trastornos: vómitos persistentes, aspiración nasogástrica continua, tratamiento diurético, diarrea con pérdida de cloro, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperaldosteronismo, posthipercapnea, síndrome de Barter. El tratamiento de la causa subyacente controla el trastorno.

La alcalosis también puede deberse a ganancia de $HC0^{-}_{3}$ por la administración de bicarbonato sódico o trometamina, lactato, citrato o acetato en los líquidos intravenosos. Este tipo de alcalosis metabólica se resuelve rápidamente al suspender la administración de estas sustancias. La alcalosis debida a pérdida de líquido extracelular (alcalosis por concentración) no necesita ningún tratamiento específico toda vez que la estabilización del volumen extracelular la soluciona. Si la alcalosis metabólica persiste deben existir factores que limiten la excreción de HCO^{-}_{3} tales como disminución del ritmo de filtración glomerular, incremento en la producción de aldosterona y contracción de volumen con alcalosis metabólica e hipopotasemia, las mismas que responden a la administración de solución salina e incremento de potasio. La resolución de la alcalosis requiere tratar el problema principal como en la disminución de la filtración glomerular, la hemodiálisis puede resultar eficaz cuando la función renal está alterada o tratar la elevación de la aldosterona y suspender la administración de diuréticos. Si la alcalosis es grave puede sobrevenir alcalemia y producir hipoventilación.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Se produce acidosis respiratoria cuando existe incremento primario de la pCO_2, tras un empeoramiento de la ventilación alveolar que induce un pH <7.35.

En la acidosis respiratoria aguda, existe una elevación compensadora inmediata (debida a los mecanismos de amortiguamiento celulares) de HC03 que aumenta l mEq/1 por cada l0 mm Hg de incremento de pCO_2.

Las patologías que frecuentemente se asocian a acidosis respiratoria son: depresión respiratoria, enfermedad de membrana hialina, neumonía por infección o aspiración, displasia broncopulmonar, derrame pleural, neumotorax, hipoplasia pulmonar, obstrucción de vías aéreas, anomalías músculo esqueléticas

El tratamiento de la acidosis respiratoria depende de su intensidad y de la velocidad de aparición y está dirigido directamente a mejorar la ventilación alveolar y tratar el trastorno subyacente. Para ello puede ser necesario intubación endotraqueal y empleo de ventilación mecánica asistida. En la acidosis respiratoria grave puede utilizarse la trometamina que aumenta el pH y disminuye el pCO_2. Su limitante consiste en producir un descenso transitorio del pCO_2 y alcanzar rápidamente la dosis tóxica, lo que impide su utilización por un tiempo prolongado.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria se caracteriza por hiperventilación que disminuye la pCO_2 y eleva el pH extracelular sobre 7.45. Las patologías frecuentemente asociadas a alcalosis respiratoria son, sepsis, fiebre, retención de líquido en pulmones, neumonía por aspiración leve, trastornos del sistema nervioso central (tumores, encefalitis, etc.) o respuesta compensatoria a la acidosis metabólica, la hipoxia, neumonía infecciosa, asma, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, cardiopatía cianótica, altura, ansiedad, intoxicación por

salicilatos, cirrosis hepática, embarazo, ventilación mecánica excesiva, pueden ser estados patológicos subyacentes a la alcalosis respiratoria. La alcalosis respiratoria intensa puede acompañarse de confusión o pérdida de conciencia secundaria al vasoespasmo producido por la hipocapnea. En la alcalosis respiratoria aguda el HCO^{-}_{3} plasmático desciende 2 mEq/1 por cada 10 mmHg que disminuye la pCO_2, en la alcalosis respiratoria crónica este descenso puede llegar a 4-5 mEq/L.

El único **tratamiento** eficaz de la alcalosis respiratoria es la eliminación del trastorno subyacente. En el síndrome de hiperventilación la sedación del paciente y, si los síntomas son lo bastante intensos, la reinspiración dentro de una bolsa suele controlar la crisis. La corrección rápida de la alcalosis respiratoria crónica puede originar una acidosis metabólica, conforme la pCO_2 aumenta debido a una disminución de HCO^{-}_{3}.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Doherty E; Simmons Ch. Manejo Líquidos y Electrolitos; Manual de Neonatología 6a Edición Lippincott Williams and Wilkins año 2009 pag 106-108.

DuBose J, Thomas D; Acidosis y alcalosis. Principios de Medicina Interna. Harrison; Editorial McGraw-Hill; 15.ª edición.; 2003

Horacio J. Adrogué, Nicolaos E. Madias; Management of Life-Threatening Acid-Base Disorders— Second of Two Parts; N Engl J Med 1999;340(3):247, Number 2

Horacio J. Adrogué., and Nicolaos E. Madias, Management of Life-Threatening Acid-Base Disorders— First of Two Parts N Engl J Med 1999;340(3):247, Number 1

Istvan S; Evans J; Equilibrio acido-base y tratamiento hidroelectrolítico; Tratado de Neonatología de Avery; Editorial Harcourt; Séptima edición; 2000

Lascano Y; Farmacología de los trastornos ácido-básicos. En: Samaniego, E., Fundamentos de Farmacología Medica; Editorial de la Universidad Central; 5ta edición; 1999

Sehwaderer A; Schwartz G; Vuelta a las bases. Acidosis y alcalosis. Pediatries in Review; Vol 26 N° 5 Julio 2005, pág. 189-195.

Sean M. Forsythe, Gregory A. Schmidt; Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis; *Chest.* 2000;117:260-267.

Trastornos ácido-base; Manual Harriet Lañe de Pediatría; Editorial Mosby; decimosexta edición; 2003

Virginia L. Hood, M.B., B.S., and Richard L. Tannen, Protection of Acid-Base Balance by pH Regulation of Acid Production Volume 339:819-826, September 17. Number 12, 1998.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 80

USO CLÍNICO DE ANIONES Y CATIONES

Víctor Espinoza.

INTRODUCCIÓN

La composición electrolítica de los líquidos intra y extracelulares tiene enorme importancia para el trabajo celular, siendo necesario un equilibrio permanente entre las dos fases. El líquido extracelular contiene grandes cantidades de iones sodio, cloruro y bicarbonato, además de nutrientes como: oxígeno, glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, mientras el compartimiento intracelular contiene grandes cantidades de iones potasio, magnesio, fosfato. (Tabla 80.I).

Los iones del organismo se comportan como: ***aniones,*** *elementos electronegativos como el cloro que durante la electrolisis se dirigen hacia el ánodo y* ***cationes****, elementos electropositivos como el potasio, que en la electrolisis se dirigen hacia el cátodo.*

En la tabla 80.II se encuentran los valores séricos de algunos aniones y cationes que tienen importancia clínica; estos valores deben mantenerse en rangos estables ya que si salen de esos límites se presentan alteraciones, que pueden conducir a la muerte. Se aprecia además, que sus concentraciones séricas dependen de la edad del individuo, de tal modo que, durante las primeras 48 horas de vida mantienen estricto equilibrio entre el compartimento extracelular e intracelular y, en caso de usarse hidratación parenteral no se requiere de electrolitos. Luego de este período debe tenerse precaución en la administración de los mismos, ya que al hacerlo en forma excesiva, desencadenan un problema mayor que su déficit; desde luego, a diferencia de otros medicamentos, al encontrarse y ser constituyentes normales en nuestro organismo, no son agentes extraños cuyo metabolismo sea una actividad impuesta a nuestras células.

La aldosterona retiene Na y excreta K. La paratohormona retiene Ca y excreta P. Se debe sospechar patología endócrina cuando existen alteraciones inversas de Na/K o Ca/P.

SODIO

Más del 95% del sodio corporal total es extracelular y cumple las siguientes funciones:

1. Mantener la presión osmótica (principal agente) en los líquidos extracelulares. La osmolaridad sérica es igual al doble de la concentración plasmática de sodio.
2. Iniciar la fase de despolarización de las membranas celulares, y;
3. Mantener el equilibrio ácido-básico.

Tabla 80-I
Composición química de líquidos intra y extracelulares

	Líquido extracelular	Líquido Intracelular
Na+	142 mEq/L	10 mEq/L
K+	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca+	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
Mg++	1.2 mEq/L	58 mEq/L
Cl-	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO_3	28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfatos	4 mEq/L	75 mEq/L
SO_4	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucosa	90 mEq/L	0 a 20 mEq/L
Aminoácidos	30 mEq/L	200 mg/dL ?
Colesterol Fosfolípidos Grasas neutras	0.5 g/dL	2 a 95 g/dL
PO_2	35 mmHg	20 mmHg ?
PCO_2	46 mmHg	50 mmHg ?
PH	7.4	7.0
Proteínas	2 g/dL (5 mEq/L)	16 g/dL (40 mEq/L)

Desde el punto de vista patológico, dos son los trastornos cuantitativos que se producen: hiponatremia e hipernatremia.

La **hiponatremia** transcurre con concentraciones plasmáticas inferiores a 130 mEq/L. Aparecen hiponatremia e hipotonicidad que favorecen la salida de agua intravascular al intersticio provocando edema e hipovolemia.

Existen dos clases principales de trastornos que producen hiponatremia por dilución: aumento absoluto del ingreso de agua que rebasa la capacidad normal del riñón para excretar agua libre tal ocurre en la polidpsia primaria; o bien, el riñón es incapaz de producir orina diluida si hay reducción en el ritmo de reabsorción de sal en la extremidad ascendente gruesa del asa de Henle, liberación no osmótica y duradera de la hormona antidiurética o la combinación de estos dos factores.

Tratamiento

La corrección de sodio se debe realizar teniendo en cuenta el tiempo de aparición, los síntomas clínicos y la causa primaria de la hiponatremia. No se debe corregir más de 0,5 mEq/L/hora en un tiempo de 12 a 24 horas si es aguda y en 48 horas si es crónica.

Las hiponatremias hipovolémicas se corrigen con cristaloides, lo cual depende del grado de deshidratación hasta restaurar el volumen intravascular y la adecuada perfusión distal. Se pueden utilizar bolos de solución salina de 10 ml/kg a 20 ml/kg, según la condición del paciente. La solución salina normal al 0,9% en bolo 20ml/kg aumenta sodio sérico en 5 mEq/L. El déficit de sodio restante se corrige con la siguiente fórmula:

Déficit de sodio (mEq/L) = peso x 0,6 x Na^+ (ideal - Na^+ actual).

Esto se repone en los líquidos endovenosos, la mitad en las primeras ocho horas y el resto en las siguientes 16 horas. Antes de iniciar la corrección se debe tomar química sanguínea completa y sodio urinario; monitorear los signos vitales y vigilar el gasto urinario.

Las hiponatremias entre 125 mEq/L y 130 mEq/L, se corrigen con suplemento oral de sodio o con aporte mayor de los requerimientos de los líquidos endovenosos.

Las hiponatremias hipervolémicas se manejan con restricción de líquidos según la patología de base, forzar la diuresis y la natriuresis, se debe restringir el ingreso de sodio a 2 g día. Si la función renal es normal, se deben utilizar diuréticos como la hidroclorotiazida de 2 a 3 mg/kg/día; si hay alteración de la función renal, utilizar furosemida de 1 a 2 mg/kg dos veces al día.

En pacientes con síndrome nefrótico o con hipoalbuminemia severa se debe administrar 0,5 a 1 g/kg de albúmina al 20% en 60 minutos o infusión continua, aumentando la perfusión renal efectiva. En estos pacientes el uso de furosemida es controversial por el riesgo de trombosis de la arteria renal.

En hiponatremias crónicas asintomáticas, la corrección de sodio se puede llevar a 48 horas, corrigiendo máximo a 125 mEq/L el sodio sérico.

El tratamiento de las hiponatremias euvolémicas en los pacientes con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, es la restricción de los líquidos de 800 a 1.000 ml/m2/día con un aporte normal de sodio para disminuir el volumen extracelular y así reducir la excreción urinaria de sodio. Si la hipernatremia se prolonga o es crónica asintomática se puede utilizar la demecloxiclina de 300-1.200 mg día.

Tabla 80-II
Valores séricos de aniones y cationes

	Calcio ionizado (mg/dl	Calcio total (mg/dl)	Cloro (mg/dl)	Magnesio mEq/L	Potasio MEq/L	Sodio mEq/L
Neonatos		7.2-12		1.5-2	5-6.5	133-142
Lactantes	4 a 5		96-106		3.7-5.6	133-142
Niños	4 a 5	9-11	99-111	1.4-1.9	3.5-5.2	135-143
Adultos	4 a 5	8.5-10.5	98-106	1.3-2	3.5-5.2	135-145

La hiponatremia aguda sintomática, con manifestaciones neurológicas como convulsiones y sodio menor a 120 mEq/L se debe corregir para evitar el edema cerebral; se utiliza solución salina hipertónica al 3% (513 mEq/L de Na^+), a una dosis de 6 a 12 ml/kg endovenosos. Una dosis de 6 ml/kg eleva la concentración de sodio en 5 mEq/L. La administración de 1 ml/kg de solución salina al 3% aumenta en 1 mEq/L el sodio sérico. Luego de controlar la convulsión se debe elevar la concentración de sodio a 2 mEq/L-hora hasta 125 mEq/L. Se recomienda una dosis de furosemida de 1 mg/kg para aumentar la excreción de agua.

La solución salina al 3% se prepara mezclando 25 ml de natrol y 75 ml de agua destilada.

La **hipernatremia** se produce cuando el sodio sérico está sobre 145 mEq/L y suele ocurrir por tres causas principales: 1- trastornos de la sed. 2- diuresis osmótica (cetoacidosis diabética). 3- pérdidas excesivas de agua por vía renal (diabetes insípida) o extrarrenal.

Tratamiento

Se debe corregir el déficit de agua libre, por cada litro de déficit de agua el sodio sérico se eleva de 3-5 mEq/L. No debe disminuirse el sodio más de 10-15 mEq/L/ día. En pacientes sintomáticos el sodio debe disminuirse a razón de 1-2 mEq/L/hora hasta que se resuelvan los síntomas, el resto del déficit se termina de corregir en 24 a 48 horas. Si la hipernatremia es crónica debe disminuirse el sodio de forma lenta 0,5 mEq/L/hora para evitar el edema celular.

El déficit de agua libre se corrige con la fórmula:

Déficit de agua libre (ml) = 600 x peso (kg) x (1-140/Na^+ real)

La corrección se puede realizar por vía enteral, con dextrosa en solución salina, dependiendo del calcio sérico se adiciona calcio y si hay adecuada diuresis se adiciona potasio a la mezcla.

En pacientes con deshidratación hipernatrémica la reanimación hídrica se hace con solución salina normal o Hartman a 10-20 ml/kg para restablecer el volumen plasmático. Según los hallazgos clínicos se repone el déficit de líquidos más el agua libre y los líquidos de mantenimiento. Esto se repone en 48 horas (6-7 ml/kg/hora), disminuyendo el sodio en 1 mEq/L/hora.

En las hipernatremias severas con sodio mayor que 170 mEq/L se debe disminuir por debajo de 150 mEq/L en las primeras 48 horas, se debe disminuir a 0,5 mEq/L/hora con dextrosa en solucción salina.

En la hipernatremia hipervolémica con función renal adecuada se administra una dosis de furosemida 1 mg/kg y se restringe el sodio administrado.

POTASIO

Casi el 98% del potasio corporal es intracelular, siendo el soluto principal del líquido intracelular. Su función fundamental tiene que ver con la excitabilidad celular. Si el potasio extracelular disminuye, el potencial de membrana se aleja del umbral de excitación y las células se despolarizan con mayor dificultad; en cambio, si el potasio extracelular aumenta sucede lo contrario y se desarrollan trastornos observables especialmente en el músculo cardíaco. Además participa en el mantenimiento del equilibrio ácido básico a nivel renal, por la capacidad que tiene el riñón para concentrar la orina y excretar bicarbonato con ahorro de potasio.

La **hipopotasemia** es un trastorno electrolítico que cursa con cifras de potasio plasmático inferiores

a 3.5 mEq/L; cuando es aguda la reducción del potasio sérico no se acompaña de disminución del potasio total del cuerpo y se debe a desplazamiento del cation desde el compartimento extracelular al intracelular; en cambio, cuando la hipopotasemia es crónica hay reducción del potasio corporal total.

Las principales causas de hipopotasemia son cuatro:

1. Ingestión inadecuada: ayuno prolongado
2. Pérdidas renales excesivas (diuréticos), enfermedades tubulares, exceso de corticoides, alcalosis metabólica crónica, antibióticos (gentamicina, anfotericina, carbenicilina), leucemia aguda.
3. Pérdidas gastrointestinales: vómito, diarrea, en especial diarreas secretoras, adenoma velloso.
4. Cambios desde el compartimento extracelular al intracelular: alcalosis aguda, ingestión de bario, tratamiento por insulina y por vitamina B_{12}.

Entre las manifestaciones de la hipopotasemia están: laxitud y debilidad muscular que pueden llevar a paro respiratorio, en el electrocardiograma la onda T se presenta aplanada o bifásica, hay depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QT.

Tratamiento

Su corrección debe ser agresiva en situaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, como arritmias, intoxicaciones, compromiso respiratorio o deterioro del SNC.

Con valores menores de 2,0 mEq/L se emplea cloruro de potasio en bolo de 0,5-1,0 mEq/kg en una concentración máxima de 40 mEq/L por vía periférica y de 60-80 mEq/L por vía central, 0,5 a 0,8 mEq/kg/hora en infusión diluido en solución salina.

Siempre los pacientes deben estar monitorizados durante la administración de potasio. Los pacientes en posoperatorio cardiovascular con potasio por debado de 4mEq/L requieren corrección de potasio, así se encuentren asintomáticos pueden requerir bolos de 0,3 mEq/kg casa 6 horas con control sérico de potasio cada 6 horas.

Estos pacientes requieren monitoreo cardíaco por riesgo de arritmias, luego de la corrección aguda se procede a una concentración máxima de 40-60 mEq/L. El potasio se puede continuar en forma oral (gluconato de potasio) a una dosis de reposición de 2-6 mEq/kg/día repartida en 4 dosis. Puede provocar molestias gastrointestinales.

En la **hiperpotasemia** el nivel sérico de potasio está sobre 5.5 mEq/L. Puede producirse hiperpotasemia aguda cuando hay desplazamientos del ion del compartimiento intracelular al extracelular, sin embargo, el potasio corporal total es normal o menor; en cambio en la hiperpotasemia crónica el incremento del potasio sérico va con poco o ningún aumento de potasio corporal total. El diagnóstico se apoya en el análisis del electrocardiograma: T acuminada, ancha, prolongación del intervalo PR, disminución de la amplitud o desaparición de P y QRS ensanchado.

La hiperpotasemia aguda o crónica por lo común se debe a disminución de la excreción renal del catión al haberse producido desplazamiento transcelular repentino de potasio desde el compartimento intracelular al extracelular. Este trastorno suele ocurrir en todos los casos que cursan con: reducción del índice de filtración glomerular y reducción de la secreción tubular, como es el caso de acidosis, lisis tumoral, hemólisis, diabetes.

Tratamiento

Se debe corregir de manera inmediata y detener su progresión por las manifestaciones cardíacas, se busca llevar el potasio al interior de la célula o remover el exceso de potasio corporal. El manejo de elección para las hiperkalemias graves es la diálisis.

Para hiperkalemias leves 5,5-6 mEq/L se deben suspender los ingresos de potasio, los medicamentos ahorradores de potasio, corregir si es necesario la hipovolemia o acidosis. Se deben vigilar el gasto urinario y la función renal.

Con niveles de potasio entre 6-6,5 mEq/L, se realizan los pasos anteriores y se inicia furosemida a 1 mg/kg endovenosa con posterior control de potasio sérico. Si la función renal está comprometida y persiste la hiperkalemia se inician las resinas de intercambio iónico como el **kayexalate** (sulfonato poliestireno de sodio) intercambia 1 mEq de sodio por 1 mEq de potasio, 1 gramo de resina disminuye el potasio sérico en 1,33 mEq/L, disminuye también el calcio y el magnesio. La dosis 1-2 g/kg/dosis cada 4 a 6 horas por vía oral, enema o SNG diluido en 4 ml de dextrosa por cada gramo de resina. El poliestireno sulfonato sódico intercambia calcio por potasio en

dosis de 0,5-1 g/kg/dosis cada 6 horas. Remueve 0,7 mEq de potasio por gramo de resina.

Los antagonistas β_2 adrenérgicos nebulizados o en infusión continua (salbutamol 0,01 mg/kg/dosis) aumentan la actividad de la Na^+/K^+-ATPasa introduciendo K^+ a la célula. Si hay cambios severos en el EKG se debe iniciar cloruro de calcio 10% 0,1-0,25 ml/kg o gluconato de calcio 10% 0,5-1 ml/kg en infusión por 20 minutos diluidos en dextrosa en agua destilada al 5%, se puede repetir una segunda dosis.

Para redistribuir el potasio al espacio intracelular se puede iniciar glucosa más insulina, glucosa 1-2 g/kg más insulina cristalina 0,2-0,3 U/g de glucosa en infusión por dos horas. Disminuye el potasio en 1,5 mEq/L. Se puede repetir en casos severos. Se debe iniciar concomitante bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg endovenosos por 20 minutos. (No aplicar por la misma vía con calcio). Si las medidas anteriores no funcionan, el paciente requiere hemodiálisis o diálisis peritoneal.

CALCIO

De 1.5 kg de calcio total del organismo, el 99% se encuentra en los huesos, en tanto en el plasma la concentración es de 8.5–10.5 mg/dl, este último está en 45% ligado a las plasmaproteinas. Pero es el calcio iónico el que tiene importancia biológica, aunque el calcio ligado a las proteínas tambien incide en los niveles séricos; en hiperproteinemias (mielomatosis) puede aumentar el calcio plasmático total, en tanto la hipoproteinemia (cirrosis hepática o nefrosis) puede reducirlo, sin que se modifique la concentración del calcio iónico.

Desempeña importantes actividades fisiológicas: contribuye a dar estructura al tejido óseo, maneja la excitabilidad de células musculares y nerviosas, interviene en la coagulación, en la liberación de neurotransmisores y es el segundo mensajero en la activación catabólica de muchas enzimas.

La **hipocalcemia** se presenta con concentración sérica de calcio total inferior a 8.5 mg/dl y calcio iónico menos a 4,72 mg/dl, suele denunciarse por tetania, aumento de la excitabilidad neuromuscular, calambres, espasmos laríngeos, convulsiones. Generalmente se debe a hipoparatiroidismo, síndromes de mala absorción, insuficiencia renal, alcalosis neonatal, niños prematuros o con hipoxia, ingestión pobre de calcio, fetopatía diabética e incapacidad para eliminar cargas de fosfatos existentes en la leche de vaca.

Tratamiento

En los pacientes con acidosis metabólica e hipocalcemia se debe corregir la hipocalcemia primero ya que los hidrogeniones y el calcio compiten con los sitios de unión de las proteínas, un aumento en el pH aumenta los sitios de unión para el calcio, disminuyendo así el calcio ionizado lo que altera la contracción del músculo cardíaco. Se deben identificar otras alteraciones electrolíticas, la hipomagnesemia no permite una adecuada corrección ya que altera la liberación y la respuesta de PTH, si hay hiperfosfatemia se debe administrar quelantes de fosfato para evitar que el calcio corregido se precipite.

Si hay manifestaciones agudas de hipocalcemia se debe corregir el calcio ionizado con una infusión de 15 mg/kg de calcio elemental en 4 horas, para elevar el calcio sérico entre 0,5 – 0,75 mmol/L (2-3 mg/dl).

Se puede utilizar:

Cloruro de calcio 10% (27,2 mg de calcio elemental por ml). Se aplica 0,1 ml/Kg durante 15 minutos sólo por vía endovenosa.

Gluconato de calcio al 10% (9,4 mg de calcio elemental por ml). Se aplica 25 mg/endovenoso en 15 minutos, lento. Se puede adicionar 50-100 mg de gluconato de calcio a la mezcla de líquido de base hasta obtener su valor normal.

Se debe corregir el calcio con monitoreo cardíaco, pueden presentar arritmias bradicardia y asistolia. Todas las soluciones pueden causar daño tisular. Se deben siempre diluir en DAD 10% por un catéter con adecuada permeabilidad. No se debe administrar en conjunto por la misma vía con bicarbonato de sodio ya que se precipitan. Cuando los niveles de calcio se encuentran cerca del valor normal se debe administrar calcio oral 100 – 200mg/kg/día divido en tres dosis entre las comidas. Carbonato de calcio 500 mg con 4% de calcio elemental, Lactato de calcio 650 mg con 13% de calcio elemental, lactato de calcio 500 mg con 13% de calcio elemental y el citrato de calcio 1.000 mg con 24% de calcio elemental, 23 mg de Ca elemental/ml, éste es el mejor tolerado y el de mejor absorción. Se debe evaluar si el paciente requiere suplencia de vitamina D.

La **hipercalcemia** se define con valor de calcio sérico mayor de 11 mg/dl o calcio iónico mayor de 1,3 mmol/L. Se debe fundamentalmente a hiperpara-

tiroidismo primario, pero puede ocurrir en enfermedad maligna sistémica, larga inmovilidad de niños o jóvenes, trasplante renal, hipervitaminosis D. enfermedad de Addison, hipertiroidismo. El signo más común es la deshidratación y aumenta la frecuencia de cálculos renales o biliares.

Tratamiento

Depende de la severidad de los síntomas clínicos y de la causa; se deben suspender los medicamentos que aumenten las concentraciones de calcio como los diuréticos tiazídicos.

Si hay síntomas clínicos se debe administrar un bolo de SSN 0,9 a 10 ml/kg más 1 g de furosemida; se debe aumentar al doble los líquidos de base con el fin de mejorar la perfusión renal y por la tanto la excreción de calcio. Esto puede disminuir el calcio entre 0,25-0,75 mmol/L en dos días. Con niveles sobre 15 mg/dl se debe inhibir la resorción ósea con bifosfonatos, los cuales reducen la liberación ósea de calcio e inhiben la actividad osteoclástica, se administra etidronato a 15-30 mg/kg en 4 horas por tres a siete días de infusión. El manejo se debe interrumpir si el calcio disminuye más de 2 mg/dl en los primeros dos días, si hay insuficiencia renal este medicamento se debe reajustar ya que es nefrotóxico. Se debe manejar además la causa de la hipercalcemia.

Iniciar la hidratación antes descrita como parte del manejo inicial.

Se pueden utilizar también los fosfatos a dosis de 0,15-0,30 mmol/kg/hora, en infusión durante 12 horas, no se debe administrar en pacientes con hiperfosfatemia e insuficiencia renal y se debe realizar monitoreo continuo.

Si persiste la hipercalcemia se puede utilizar la calcitonina que inhibe la actividad osteoclástica y aumenta la excreción renal de calcio a dosis de 4 a 8 u/kg vía endovenosa, subcutánea o intramuscular cada 12 horas, inicia su acción a las 6 horas, se asocia con taquifilaxia, o la mitramicina, un inhibidor de la síntesis de RNA, es citotóxica para los osteoclastos. La dosis recomendada es de 10-25 mcg/kg diluido en solución salina durante 4 a 24 horas, se repite si es necesario dos días después, inicia su acción a las 12 horas, es tóxica para el riñón e hígado, puede cursar con trombocitopenia.

Los corticoides disminuyen la resorción ósea e inhiben la absorción intestinal de calcio. Se puede utilizar hidrocortisona 1-5 mg/kg cada 6 horas, o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día cada 4 horas, inicia efectos a las 12 horas. El ácido etildiaminotetracético actúa como quelante de calcio a dosis de 50 mg/kg endovenoso por 4 horas, aumenta la excreción de calcio por orina, es nefrotóxico y causa necrosis cortical. Se deben corregir otros defectos hidroelectrolíticos, si el paciente de UCIP cursa con insuficiencia renal se debe utilizar la hemodiálisis o hemodiafiltración.

MAGNESIO

Es el cuarto catión más común en el cuerpo humano y el segundo en el compartimiento intracelular; el 50 al 60% del magnesio se encuentra en el hueso. La concentración sérica normal es de 1.6 a 2.1 mEq por litro Desempeña importantes funciones: un papel estructural en el cristal óseo, activador de gran número de enzimas específicas, cofactor en las reacciones que participa ATP, por lo que desempeña un papel importante en la génesis de energía y la síntesis de macromoléculas.

La **hipomagnesemia** se presenta con concentraciones séricas inferiores a 1.5 mg/dl, rara vez ocurre como una deficiencia única, por lo que no siempre es posible diferenciar sus signos y síntomas de los que acompañan a deficiencias asociadas. Las principales causas son el alcoholismo, síndromes de mala absorción, déficit en la dieta, aumento en las pérdidas de magnesio por vía intraósea, digestiva y urinaria. En general la depuración de magnesio suele estar a la par de la de sodio y calcio y puede aumentar por diuréticos o tratamiento con gentamicina y cisplatino.

Tratamiento

Si hay convulsiones, arritmias o tetania se debe iniciar sulfato de magnesio 20% (200mg/ml = 1,6 mEq/ml) a una dosis de 25-50 mg/kg/dosis diluidos en dextrosa o SSN 0,9% (10 mg/dl), en infusión endovenosa de 15-30 minutos. No infundir más de 150 mg/min. Se puede repetir casa 6 horas por 24 horas. Se debe continuar a una dosis de mantenimiento de 30-60 mg/kg/día por tres a cuatro días.

Sí el déficit es leve se puede realizar corrección oral con óxido de magnesio. Se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos y las enfermedades asociadas.

La **hipermagnesemia** es bastante rara en la practica clínica, ocurre con cocentraciones séricas

superiores a 2,4 mg/dl, es más frecuente en el transcurso de hipocalcemia, hiperpotasemia, acidosis, tratamientos con digital e insuficiencia renal. Los hijos de madres eclámpticas que recibieron sulfato de magnesio o los pacientes con conflictos renales que se expresan por incapacidad del órgano para excretarlo normalmente, pueden presentar hipermagnesemia.

Tratamiento

Si el paciente tiene conservada su función renal se debe iniciar un bolo de SSN 0,9% a 10-20 ml/kg y una dosis de furosemida a 1-2 mg/kg endovenosos, se debe restringir el aporte de magnesio.

Si el paciente presenta alteraciones en EKG o a nivel SNC se inicia cloruro o gluconato de calcio a 1 ml/kg en 10 minutos, se puede repetir la dosis, si es necesario. Actúa como un antagonista directo.

Si el paciente tiene insuficiencia renal se debe recurrir a la diálisis peritoneal. (Tabla 80-lIl)

ZINC

Es un componente de varias importantes enzimas como la anhidrasa carbónica (que participa en las funciones eritrocitarias), la deshidrogenasa láctica y algunas peptidasas, por lo que interviene en el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y en la digestión proteica.

El rol que tiene el zinc en el metabolismo de los ácidos nucleicos y la síntesis de proteínas explica su importancia para el crecimiento y desarrollo normal pre y post natal.

La dieta rica en fitatos y fibras vegetales, produce limitación en la absorción del zinc, lo que acarrea retardo del crecimiento y maduración sexual. Se han observado síntomas por deficiencias de zinc en pacientes con alimentación parenteral; en la acrodermatitis enterohepática se ha reconocido un error en el metabolismo del zinc.

Los requerimientos de zinc en la dieta del neonato se han estimado entre 3-5 mg por día, cantidad que se satisface con la alimentación materna; la alimentación con leche de vaca en el primer año es claramente deficiente. Las deficiencias de zinc son identificadas por los hallazgos clínicos acompañados de mala nutrición, exceso de eliminación como en la hepatitis infecciosa, administración de agentes quelantes o en los estados catabólicos y desde luego en la acrodermatitis enterohepática. La confirmación se hará cuando la cantidad de zinc en la sangre sea menor a 70 mcg / 100 ml o se encuentren cifras menores a 70 microgramos de zinc por gramo de cabello.

El **tratamiento** de las deficiencias se hace con la administración de 1 mg/kg de peso por día dividido en dos o tres dosis por un período de 3 a 6 meses, la sal más utilizada es el sulfato de zinc, aunque es irritante del tracto gastrointestinal y se debe administrar con las comidas. En pacientes con alimentación parenteral se debe incluir 40 mcg/kg de peso/día.

COBRE

Es un elemento que interviene en el metabolismo oxidativo por su inclusión en las enzimas: oxidasa de citocromo, ferroxidasa, aminooxidasa cúprica, superóxido dismutasa, oxidasa de ácido ascórbico y la tirosinasa; además interviene en la absorción intestinal del hierro.

La deficiencia de cobre causa básicamente neutropenia, anemia hipocrómica, osteoporosis, retardo psicomotor, algunas enfermedades coadyuvan para producir su deficiencia como: malnutrición, síndromes de mala absorción y diarrea prolongada.

El tratamiento de los estados de deficiencia de cobre utilizan 2 a 3 mg de sulfato de cobre diariamente como una solución al 1% (400 a 600 microgramos de cobre). Para evitar los estados carenciales se recomienda en la dieta unos 80 microgramos por Kg de peso por día.

COBALTO

Es parte de la vitamina B_{12} la cual interviene en la formación de los glóbulos rojos. Su deficiencia causa anemia megaloblástica y su exceso policitemia.

BARIO

El sulfato de bario se lo usa como medio de contraste radiológico, cuando se absorbe es altamente tóxico. Su acción sistémica se caracteriza por estimulación muscular intensa y generalizada, se presentan vómitos, cólicos, diarreas, hemorragias intestinales, hipertensión, arritmias, convulsiones, insuficiencia respiratoria. La intoxicación ocurre en trabajadores de la industria o por ingestión de raticidas que contienen este elemento. Aunque el sulfato de bario no se absor-

Tabla 80-III
Productos usados en alteraciones hidroelectrolíticas

Nombre	Forma Farmacéutica	Composición
Calcio gluconato de	Ampolla de 10cc al 10%	100 cc=10meq de calcio
Dextrosa en agua	Bolsas 500-1000 cc 5%	100 cc= 5 gr de glucosa
Dextrosa en agua	Bolsas 500-1000 cc 10%	100 cc=10 gr en glucosa
Dextrosa en agua	Bolsas 500-1000 cc 50%	100 cc= 50 gr de glucosa
Dextrosa en agua en Solución salina	Bolsas 500-1000 cc de 5% de glucosa y 0.9% de solución salina	100 cc= 5 gr de glucosa y 308 mOsm/litro
Lactato de Ringer	Bolsas 100-500-1000 cc	Na = 130.7 mEq/L K = 4 mEq/L Ca = 2.7 mEq/L Cl = 109.7 mEq/L Bicarbonato = 27.7 mEq/L
Magnesio,sulfato de	Ampolla de 10% ó 50%	100 cc= 10 g de magnesio ó 100 cc= 50 g de magnesio
Potasio, cloruro de	Ampolla de 10 cc	K= 2 mEq Cl = 2 mEq
Sales de rehidratación	Sobres para ser disueltos en 1 litro de agua (los sueros hipotónicos Han disminuido su concentración de Na y glucosa)	Na = 90 mEq/L K = 20 mEq/L Cl = 80 mEq/L Glucosa=20 mEq/L
Sodio,cloruro de	Ampolla de 10 cc	Na = 3.4 mEq/L Cl = 3.4 mEq/L
Sodio, cloruro de (Solución salina)	Bolsas 500-1000 cc al 0.9%	308 mOsm/litro

be cuando se administra por vía oral, se han visto reacciones granulomatosas intestinales.

El **tratamiento** de la intoxicación consiste en evitar su absorción y administrar 10 ml de solución de sulfato de sodio al 10% cada 30 minutos con lo que se consigue contrarrestar su acción en el músculo; el lavado gástrico se hace con una solución del 2 al 5% de sulfato de magnesio o sodio, siempre que sea oportuno.

AMONIO

Este ion es importante pues participa en la conservación del equilibrio ácido básico, es tóxico en concentraciones elevadas. El NH_4 constituye entre el 90 y 99% de la concentración total de amonio y se disocia en H^+ y NH_3. Su concentración en la sangre es de15 a 60 micromoles por litro. El amonio del cuerpo proviene de la desaminación de aminoácidos y amidas y se destruye o metaboliza en el hígado.

Cuando hay exceso de amonio se presentan alteraciones del sistema nervioso central con trastornos del conocimiento, temblor o hiperreflexia, su acción tiene relación con el consumo de ATP, síntesis de aminoácidos y acetilcolina que se traduce por aumento de la utilización de ATP y alfa cetoglutarato para metabolizar el exceso de amoníaco. Interviene a nivel renal permitiendo la eliminación de hidrógeno.

Farmacológicamente se utiliza como expectorante, pero puede producir acidosis y por ello este uso es muy limitado, aumenta la diuresis, también se utiliza para corregir la alcalosis metabólica.

FOSFATO

Es el principal anión intracelular y forma parte de los sistemas enzimáticos metabólicos en especial de los compuestos con alto contenido energético como ATP, ADP, fosfato de creatina etc. Es un constituyente dinámico del metabolismo intermedio y energético, modifica las concentraciones de calcio en los tejidos, participa activamente en el mantenimiento del equilibrio ácido básico, hay balance positivo durante el período de crecimiento. Se absorbe a nivel del

intestino por un mecanismo de transporte activo, se excreta con la orina. El fosfato plasmático interviene como mecanismo de tampón en el mantemiento del pH con mucho más importancia en el compartimiento intracelular, su eliminación renal determina que la acidificación de la orina por pérdida de H^+ no sea tan elevada.

La pérdida excesiva de fosfatos produce disminución de compuestos de alta energía que conduce a raquitismo y enanismo, se remedia con una alimentación adecuada y no se debe recurrir a "tónicos" que contengan preparados con fosfatos orgánicos pues no tienen validez.

El fósforo elemental como cuerpo blanco o amarillo produce envenenamiento y se lo utiliza en muchos insecticidas. Su ingestión produce lesión hepática, muscular, miocárdica, renal y del sistema nervioso central. Hay vómito de olor a ajo y luminiscente, diarrea sanguinolenta, ictericia, prurito, hepatomegalia que provoca dolor a la palpación, alteraciones de la coagulación con petequias y equimosis, disminución del volumen urinario, colapso cardiovascular y muerte luego de un período de delirio y coma. La intoxicación crónica se caracteriza por necrosis ósea de los maxilares, cirrosis hepática y lesión crónica renal. El tratamiento si es precoz (menos de 5 horas de la ingesta) se hace con lavado gástrico utilizando una solución de sulfato de cobre al 0.1%, de permanganato de potasio en solución al 1 por 5000; además se administran atropínicos y las medidas de sostén necesarias, a pesar de ello la mortalidad es del 50%. Puede ser útil la administración de levodopa o dopamina.

YODURO

Los compuestos con yodo tienen diversidad de funciones, aparte de que se libera yodo elemental que cumple funciones específicas en nuestro organismo. La ingesta de yodo normal es de unos 150 microgramos por día y se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, agua y sal de mesa adicionada de yodo. Se absorbe a nivel intestinal en forma de yoduro y como aminoácidos yodados. En el plasma sanguíneo mantiene una concentración de 1 mcg /100 ml, la glándula tiroidea puede concentrarlo unas 50 veces, se elimina principalmente por el rinón y su depuración es menor a la de la insulina.

Los preparados de yoduro son inorgánicos y orgánicos, estos últimos se usan como medios radiológicos de contraste. La administración de yoduros por vía oral produce irritación gastrointestinal, tiene alguna acción resolutiva sobre lesiones granulomatosas y algunas micosis.

Los yoduros inorgánicos tipo solución de yodo o lugol contienen un 5% de yodo elemental y un 10% de yoduro de potasio. La actividad expectorante de los yoduros especialmente orgánicos es discutible.

Los yoduros como medio de contraste son hidro y liposolubles, se utilizan: el ácido **yopánico** que se absorbe con rapidez y se elimina con la bilis concentrándose en la vesícula biliar, su toxicidad es baja; el ácido **yodoalfiónico** que se concentra en la vesícula biliar y se elimina por vía renal, el **yofendilato** que se utiliza en mielografías y se elimina con la bilis, se usa en solución acuosa al 50%; el **diatrizoato de sodio** y el **diatrizoato de meglumina** se emplean en urografía intravenosa ya que se eliminan rápidamente por vía renal, se utilizan soluciones al 50% (30cc) y no se debe administrar cuando hay infecciones agudas renales o falla renal grave. La **yodipamida** de **meglumina** utilizada por vías biliares en dosis de 40 cc, **el iotolmato sódico** utilizado en angiografías, son otros compuestos del grupo.

La intoxicación aguda con yoduros es rara y el síntoma más llamativo es el edema angioneurótico, además hay fiebre, artralgias, adenopatías, eosinofilia. El yodismo o intoxicación crónica es común y se manifiesta con características individuales cuyos síntomas son sabor metálico, ardor en la boca, garganta y dolor en arcadas dentarias, salivación, coriza, irritación de los ojos, inflamación palpebral y bloqueo de la función tiroidea.

FLUORURO

El fluoruro está ampliamente distribuido en la naturaleza y tiene interés por su efecto en los huesos y dientes así como por su toxicidad; el requerimiento diario está alrededor de 1 mg. Los fluoruros se absorben por el tubo digestivo, pulmón y piel, lo hacen mejor los más solubles en agua, así el fluoruro de sodio y calcio lo hacen por completo, este ion se deposita en los huesos y dentadura en mayores cantidades durante el crecimiento, se excreta por el riñón y en pequeñas cantidades por el sudor, leche materna, heces. La depuración de fluoruro es menor que la de insulina, el 90% se reabsorbe a nivel tubular.

Su papel fisiológico se ha definido completamente pero fomenta el desarrollo de dientes más resistentes y se deposita en los huesos, es inhibidor de

algunos sistemas enzimáticos, disminuye la respiración tisular y es un anticoagulante "in vitro", por su capacidad de ligar iones calcio.

El envenenamiento agudo con fluoruro que sucede en dosis mayores de 4-8 mg diarios se presenta por la ingesta de ciertos insecticidas que lo contienen; sus síntomas son: salivación, náuseas, dolor abdominal vómito y diarrea, irritabilidad del sistema nervioso central con parestesias, signos de Chevosteck positivo, hiporreflexia y convulsiones; a veces hay dolor en ciertos grupos musculares, hipocalcemia, tetania y disminución de la presión arterial, la muerte sobreviene por parálisis respiratoria e insuficiencia cardiaca. El tratamiento se basa en un diagnóstico precoz para evitar la absorción y mantener abundante diuresis, el lavado gástrico se realiza con agua de cal sodada, se administra glucosa en solución salina y gluconato de calcio por vía intravenosa.

La intoxicación crónica con fluoruro sobre todo se presenta por ingesta exagerada de este elemento en la niñez y tiene relación con aumento de la actividad osteoblástica que puede degenerar en osteoclerosis cuya manifestación más severa es la fluorosis invalidante. Otra manifestación es la fluorosis dental caracterizada por un moteado del esmalte apreciable por la presencia de pequeñas áreas opacas de color blanco en la superficie del diente.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Abelson W, Smith G. Valores de referencia de laboratorio. En: Manual de Pediatria para residentes. 7ª ed. Buenos Aires. Panamericana.1990.pp.458-473.

Doherty G, Simmons Ch. Manejo de los Liquidos y Electrolitos; Manual de Neonatologia 6ta edición Lippincot Williams & Wilkins, 2009, pág 100112

Endara H. Aniones y caliones en Clínica humana. En: Samaniego, E.: Fundamentos de Farmacología médica. 5ta ed. Editorial de la Universidad Central. Quito. pág.971-980, 1999.

Guyton A, Hall J. Organización funcional del cuerpo humano y control del medio interno. En: Tratado de Fisiologia Médica. 10 ed. Interamericana. México.2000. p3-10

Jasso L. Padecimientos neonatales que requieren cuidados intermedios En: Neonatologia Práctica. El Manual Moderno. México. 4 ed. 1995. pp. 183 -195.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubiran; Endocrinología y Metabolismo, Manual de Terapéutica Médica y procedimientos de urgencias, 5ta edición, McGraw HilI, 2006, pág. 259-293.

Lynna M, Cassalett G; Liquidos y Electrolítos Cuidado Intensivo Pediátrico Neonalal. Editorial Distribuna 2da edición, 2007, pág. 51-71.

Wyngaarden J, Smith H. Trastornos del volumen líquido, e1ectrolitos y equilibrio acidobásico. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil. Volumen 1. Interamericana. 1997. 19 ed. México. pág. 583-597.

CAPÍTULO 81

DROGAS USADAS EN LA:
- AMEBIASIS
- GIARDIASIS
- TRICOMONIASIS

José Rivera Buse.

INTRODUCCIÓN

La amebiasis constituye un problema sanitario en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo la amebiasis se constituye en grandes focos de infección y diseminación de una zona a otra e incluso a otras naciones. En los países desarrollados este problema es menos importante, sin embargo, en la actualidad la giardiasis, la amebiasis y la criptosporidiasis aumentan en la población homosexual masculina. Además, el incremento del movimiento turístico y migratorio acelera el intercambio y aumenta la probabilidad de contagio.

La amebiasis es la protozoosis más ampliamente distribuida en todas las regiones geográficas, siendo más común en niños que viven en áreas tropicales bajo condiciones de pobreza e insalubridad. En la década anterior, el 10% de la población mundial estuvo infectado por este protozoario y se produjeron 100.000 muertes por año, de preferencia en Latinoamérica, África y Asia. Las medidas sanitarias impulsadas desde la OMS y aplicadas por casi todos los gobiernos, tienden a disminuir estas cifras año tras año.

La vía de transmisión es fecal-oral por sus resistentes quistes que contaminan el agua, legumbres, alimentos o por las manos, La forma patogénica lo constituyen los trofozoitos que invaden la mucosa del intestino grueso, provocando formas de colitis leves, moderadas o severas y fulminantes. La diseminación portal de trofozoitos a otros sitios del organismo es relativamente frecuente, siendo el absceso hepático amebiano la forma más común de amebiasis extraintestinal. Existen 2 especies de E. histolytica morfológicamente idénticas al microscopio pero bioquímica, imunológica y genéticamente diferentes: la patógena es la E histolytica y la no patógena es la E dispar.

Desde el año 1997 se ha determinado que ante la existencia de dos especies de E. histolytica, se denominará como infección por E. histolytica solo cuando ésta sea confirmada en amebiasis invasiva o cuando se demuestre en heces frescas o en tejidos, trofozoitos que hayan ingerido glóbulos rojos. Además, los informes de laboratorio reportando quistes deberán hacerlo como E. histolytica ó E. dispar. La primera debe ser específicamente identificada para prescribir tratamiento, de lo contrario éste es innecesario, a menos que existan otros factores que sugieran fuertemente que la infección es amebiasis invasiva. Algunos autores sugieren que debe tratarse

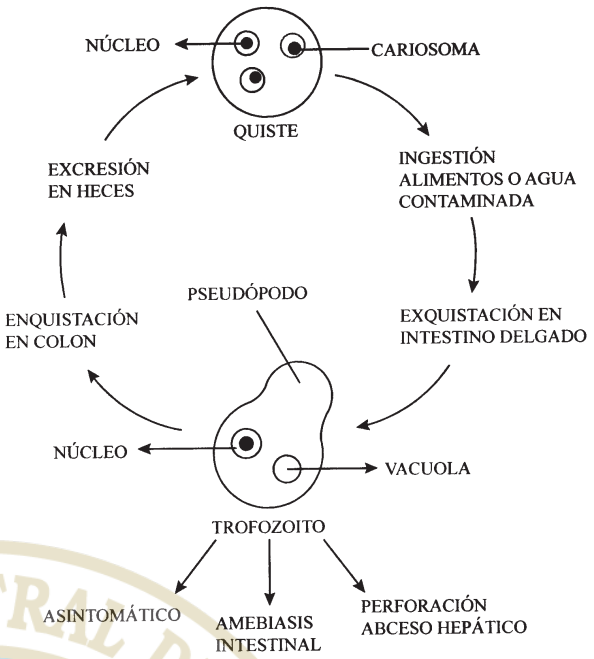
las infecciones sintomáticas o no, producidas por cualquiera de estas especies.

Desde el punto de vista clínico y para una adecuada clasificación de las drogas antiamebianas, se han de considerar 3 formas de amebiasis causadas por *E. histolytica*:

a) La amebiasis asintomática (luminal). Afecta a aquellos individuos que eliminando quistes en las heces, no presentan síntomas, es posible que la especie que los afecte sea *E. dispar.*

b) Amebiasis invasiva o rectocolitis (disentería amebiana) que puede ser leve, moderada, severa o colitis necrotizante fulminante y, la forma tumoral o ameboma colónico.

c) Amebiasis extraintestinal, como es el caso del absceso hepático amebiano, rara vez se obserba amebiasis a nivel de cerebro, pulmones, aparato génito-urinario y piel.



81.1 Ciclo y transformación de la ameba en el intestino

En cuanto a las infecciones producidas por protozoos, las cuatro clases tienen agentes patógenos para la especie humana: la clase Sarcodina provoca la enfermedad amebiana, la Mastigophora (flagelados) causa giardiasis (amibiasis), leishmaniasis, dientamebiasis, tricomoniasis y tripanosomiasis; la Ciliophora (ciliados) produce balantidiasis y los Sporozoa originan malaria, toxoplasmosis, neumocistosis y coccidiosis (isosporiasis y criptosporidiasis)

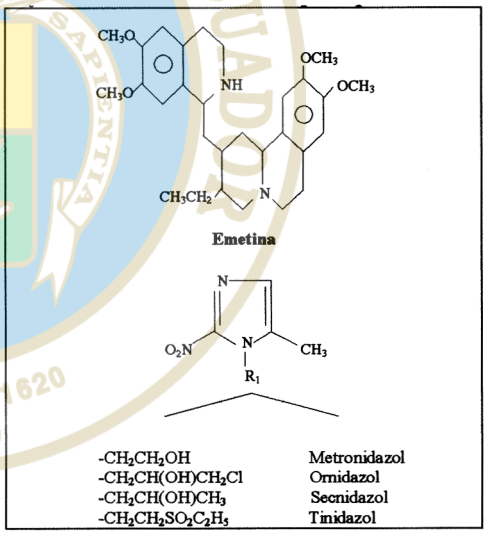
AMEBICIDAS

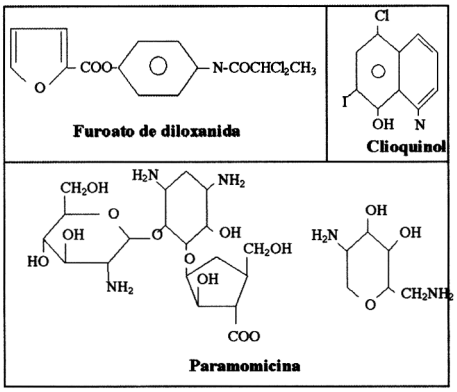
Se consideran tres clases de drogas amebicidas:

1) **Luminales**. Son aquellas drogas que únicamente actúan sobre los trofozoitos del colon en la luz intestinal: hiroxiquinolinas halogenadas, dicloroacetamidas: furoato de diloxanida y antibióticos antiamebianos de amplio espectro: la paromomicina (Fig. 81.1)

2) **Sistémicas.** Son aquellas drogas que actúan sobre las formas invasivas de amebiasis, tienen la capacidad de erradicar los parásitos que han invadido el organismo una vez atravesada la mucosa colónica: emetina y cloroquina que son activas en amebiasis extraintestinal.

3) **Mixtas.** Son aquellas drogas que actúan a nivel del colon, lumen, pared intestinal y otros tejidos, es el caso de los 5-nitroimidazoles.





81.2 Fórmulas estructurales de los principales antiamebianos.

I. AMEBICIDAS LUMINALES

a. Las 8 hidroxiquinolinas halogenadas

Se trata de un conjunto de drogas obtenidas por síntesis a partir de la 8-hidroxiquinolina, que poseen dos átomos de halógenos, generalmente yodo, (las iodoquinolinas), solo o con cloro, unidas a la molécula orgánica y no ionizada. Los principales derivados son: a) el *iodoquinol* o *diiodohidroxiquinolina*, que posee dos átomos de yodo; b) el *clioquinol,* que contiene un átomo de yodo y uno de cloro. Fig. 81.2.

La acción parasiticida y antibacteriana que poseen estos compuestos se debe al núcleo de la hidroxiquinolina, reforzado por la presencia de los halógenos citados.

Efectos farmacológicos.

Son exclusivamente drogas amebicidas, su concentración activa es de alrededor de 9 ug/ml, por ser poco tóxicas poseen un índice quimioterápico mejor que la emetina. Actúan favorablemente en las formas intestinales tanto agudas como crónicas; su acción amebicida se ejerce tanto sobre los trofozoitos como sobre los quistes. Sin embargo, dicho efecto se produce únicamente a nivel de la luz intestinal o sobre la superficie de la mucosa, debido a la limitada absorción de estas drogas y a su escasa concentración en órganos internos, por ello no tienen acción en la amebiasis extraintestinal.

Estas drogas destruyen también *Trichomonas vaginalis,* productoras de la tricomoniasis vaginal. Poseen acción potente antibacteriana bien demostrada *in vitro* frente al *Streptococcus pyogenes* o estreptococo hemolítico beta, *Streptococcus faecalis* o enterococo, *Staphylococcus aureus* o estafilococo, *Bacillus subtilis, Escherichia coli* o colibacilo, *Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A, Shigella dysenteriae, Shigella sonnei;* estos efectos son bacteriostáticos o bactericidas, según las dosis empleadas. También actúan sobre hongos, como *Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes y Trichophyton gyseum*.

Farmacopatología

Las hodroxiquinolinas halogenadas, especialmente el clioquinol, en dosis elevadas, es capaz de provocar neuropatía mielo-óptica subaguda (SMON), caracterizada por lesiones espinales como: desmielinización de los cordones posteriores y haz piramidal así como del nervio óptico. Es un trastorno de carácter famacogenético que sobre todo se produce entre asiáticos.

Las hidrxiquinolinas halogenadas son en general poco tóxicas; sin embargo, son capaces de provocar ardor epigástrico, náuseas, cólicos, ardor y prurito anal y diarrea.

Farmacocinética

Estas drogas son administradas únicamente por vía oral, son parcial o levemente absorbidas a nivel de intestino, pero aún así pueden determinarse niveles plasmáticos de yodo que llegan al máximo a las 2 horas después de la ingestión. En el organismo, se libera parcialmente el yodo, que es captado por la glándula tiroides, y la mayor parte de droga absorbida se excreta en la orina, conjugada con el ácido glucorónico.

Contraindicaciones y precauciones

Están contraindicadas en personas sensibles al iodo así como en insuficientes renales, hepáticos y personas con desórdenes neurológicos. No se debe utilizar en pacientes con disfunción tiroidea y en niños e infantes algunas cremas o ungüentos dérmicos que tienen en su composición clioquinol o diiodohidroxiquinol por su potencial riesgo de toxicidad.

Usos clínicos y dosis.

En la disentería y colitis amebiana grave, y en las exacerbaciones disentéricas de la amebiasis crónica, deben utilizarse los nitroimidazoles de primera elección, o emetina de segunda elección; sin embargo, en todos estos casos conviene instituir la administración de las hidroxiquinolinas halogenadas para obtener la erradicación total de las amebas.

En la actualidad el uso de estas drogas se ha restringido a las amebiasis asintomáticas, causadas posiblemente por *E dispar*, la dosis usual de diyodohidroxiquinolina es de 600 mg, 3 veces al día por 20 días. En Europa y USA ya no circulan, han sido reemplazadas por metronidazol y diloxánida.

b. Las dicloroacetamidas:

Furoato de diloxánida

Es un derivado de la serie de dicloroacetamidas (Fig. 81.2). De los muchos derivados de la diloxanida, el éster furoato tiene mayor actividad que el compuesto original, probablemente por que alcanza concentraciones mayores en el intestino, es activo a concentraciones de 0.01 a 0.1 ug/ml, especialmente en portadores asintomáticos o en las amebiasis intestinales ligeras, pero no

en las amebiasis intestinales de mayor gravedad, ni en la disentería aguda, ni en las amebiasis extraintestinales, en las cuales se debe emplear nitroimidazoles.

Efectos farmacológicos. La diloxanida tiene actividad amebicida directa *in vitro* y de este modo es muchísimo más potente que la emetina. Es poco lo que se sabe de su mecanismo de acción.

Farmacocinética. Se absorbe con rapidez en el tubo intestinal, el éster es hidrolizado en gran medida en la luz o la mucosa del intestino hasta dar diloxanida y ácido furoico, y sólo la primera aparece en la circulación general. El pico de máxima concentración ocurre en 1 hora, con una vida media de 6 horas; se metaboliza en su mayor parte como glucurónido, que se elimina por orina.

Farmacopatología. Puede producir molestias gastrointestinales, como flatulencia, náusea y vómito y, en algunos casos, prurito y urticaria.

Usos clínicos y dosis. Administrado solo, el furoato de diloxánida es eficaz para tratar a personas asintomáticas que eliminan quistes de A. histolítica. La diloxanida sola es ineficaz en el tratamiento de la amibiasis extraintestinal y su eficacia es punto de controversia si se la utiliza sola en la terapéutica de la amibiasis aguda con disentería evidente. Se utiliza junto con un amebicida sistémico o mixto para obtener curación de amibiasis invasora y extraintestinal.

El furoato de diloxánida se expende en tabletas y la dosis recomendada es de 500 mg, tres veces al día, durante 10 días, se puede ampliar a 20 días. En los niños se puede administrar 20 mg/kg de peso tres veces al día, durante 10 días.

c. Antibióticos amebicidas

Varios antibióticos han sido investigados en las infecciones amebianas intestinales pero solo algunos de ellos como paramomicina, tetraciclinas y eritromicina tienen actividad amebicida. Ciertos antibióticos actúan interfiriendo con la flora bacteriana que es esencial para la proliferación de las amebas.

En la actualidad el antibiótico recomendado como amebicida intestinal es la **paromomicina**, antibiótico aminoglucósido aislado a partir del Streptomices rimosus que tiene actividad contra *E. Histolytica* en la luz intestinal, así como actividad antibacteriana contra microorganismos patógenos Gram negativos y de la flora normal del tracto gastrointestinal y en infecciones por cestodos. Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe muy poco por el tubo digestivo, si bien en caso de inflamación o ulceración puede hacerlo y producir la característica toxicidad sistémica de este grupo, pero administrado a las dosis convencionales no se han reportado efectos colaterales de importancia. Se elimina casi en su totalidad con las heces.

Por vía oral puede provocar molestias gastrointestinales de diverso tipo y en ocasiones, erupciones, cefalea, vértigo, vómitos y nefropatía.

Se emplea como alternativa del yodoquinol en la amebiasis asintomática o como alternativa del metronidazol en la amebiasis intestinal moderada. Puede repetirse un nuevo esquema de tratamiento después de un intervalo de 2 semanas. Como amebicida intestinal se administra a dosis de 25-35 mg/Kg oralmente en tres dosis, junto con las comidas y por 7 días.

La paromomicina es considerada una de las drogas más promisorias como antiprotozoario. En la actualidad, ha demostrado ser muy efectivo en la leishmaniasis cutáneo difusa y visceral, en giardiasis y en la criptosporidiosis en pacientes con SIDA.

II. AMEBICIDAS DE ACCIÓN SISTÉMICA:

a. Emetina y dehidroemetina

Desde los inicios de la segunda década del siglo anterior (1912) se empezó a usar la emetina, un alcaloide derivado de la ipecacuana (“raíz de Brasil”), como amebicida sistémico de acción directa, pero su empleo cada vez es menor, ya que se prefiere usar su derivado la dehidroemetina que es menos tóxica pero conserva las mismas propiedades terapéuticas; sin embargo, en la actualidad ambas drogas han sido reemplazadas por drogas más efectivas y con menos efectos colaterales, por lo que su empleo está indicado únicamente si los nitroimidazoles son inefectivos o están contraindicados. (Fig. 81.2)

Efectos farmacológicos

La emetina y la dehidroemetina son amebicidas capaces de exterminar los trofozoitos o formas vegetativas de la *E histolytica* provocando alteraciones de la pared celular, vacuolización citoplasmática y acumulos de material electrodenso cerca de la membrana plasmática, luego de 22 horas de exposición; en cambio, los quistes son más resistentes a la acción de emetina y no se destruyen con dosis terapéuticas. Inhiben irreversiblemente la translocación del peptidil-RNAt

durante la síntesis proteínica a nivel de los ribosomas parasitarios y destruyen directamente su estructura nuclear. Actúan en los tejidos, no lo hacen en la luz intestinal, matan a los parásitos lo que se evidencia por la desaparición de los huevos en bilis y heces. En dosis altas tiene acción expectorante refleja.

Farmacocinética

Solamente se usan por vía parenteral. En la sangre circulan en su mayor parte en forma libre y pasan rápidamente a los tejidos, con una vida media plasmática de 2 días para la dehidroemetina y de 5 para la emetina. Se acumulan en hígado, pulmones, bazo y riñones; la concentración alcanzada en el hígado explica la acción potente del alcaloide en la hepatitis y absceso amebiano. La eliminación se realiza por vía urinaria en forma lenta, encontrándose presente en sangre hasta 30 a 60 días después de terminado el tratamiento. Esto provoca acumulación por lo que no debe repetirse el tratamiento al menos durante 2 meses.

Farmacopatología

La emetina es capaz de provocar cuadros de intoxicación grave, que se deben a dosis altas o tratamiento prolongado. La dehidroemetina es menos tóxica posiblemente porque se elimina más rápido, sus efectos tóxicos son cardiovasculares, que se expresan clínicamente por algias precordiales, hipotensión arterial, taquicardia, insuficiencia cardiaca y alteraciones del ritmo en el ECG, particularmente: aplanamiento o inversión de la onda T y prolongación del intervalo Q-T. Además, toxicidad sobre el sistema nervioso central y periférico exteriorizada por cefalea, vértigo, dolores neuríticos, astenia, debilidad muscular, dolores y lesiones degenerativas de las fibras del músculo esquelético, igual que sucede con el músculo del miocardio y; toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta por náusea, vómito, diarrea y dolores abdominales. En el sitio de inyección provoca dolor, debilidad, rubefacción de la piel, necrosis y formación de abscesos.

Contraindicaciones

Están contraindicadas en enfermedades cardíacas, renales y neuromusculares. Debe evitarse su uso en el embarazo y en niños, administrar bajo estrecha vigilancia en ancianos y debilitados.

Los pacientes que sean seleccionados para recibir emetina o su derivado deben ser observados estrechamente en un hospital y con monitoreo electrocardiográfico.

Usos clínicos y administración

En la actualidad la dehidroemetina es droga de segunda línea en el tratamiento de la amebiasis intestinal severa y en el absceso hepático amebiano. En el síndrome disentérico se utiliza en inyecciones vía intramuscular o subcutánea en dosis de 11.5 mg/Kg por día durante 7-10 días, al igual que en el absceso hepático amebiano. La emetina posee acción sobre la Fasciola hepática sobre todo por su localización en el hígado (fasciolasis o distomatosis hepática).

b. Cloroquina

Tiene acción amebicida, puede destruir los trofozoitos de la *Entamoeba histolytica* aunque su potencia es inferior a la de los nitroimidazoles y la emetina. Se absorbe rápidamente en intestino delgado por lo que no alcanza concentración terapéutica a nivel colónico, lugar de la amebiasis intestinal, por esta razón no es activa en esta patología en el hombre; en cambio, dado que dicha droga se concentra en el hígado unas 700 veces más que en el plasma, es utilizada con éxito en el absceso hepático amebiano. Cuando no puedan emplearse las drogas de primera elección (metronidazol y dehidroemetina) por intolerancia, contraindicaciones o resistencia se empleará cloroquina La respuesta clínica a la cloroquina en individuos con amebiasis hepática suele ser rápida y no hay pruebas de que las amebas presenten resistencia a esta droga. La OMS en cambio recomienda los primemos dos días 10 mg/Kg de peso corporal en una sola toma o 1g por 2 días, posteriormente 5 mg/Kg o 500 mg diariamente por 2-3 semanas. Dada la poca toxicidad del fármaco, puede aumentarse o repetirse el mismo plan posológico si es necesario. (Ver capítulo 82 para uso como droga antimalárica).

III. ANTIAMEBIANOS DE ACCIÓN MIXTA

Los 5-nitroimidazoles

Constituyen las únicas drogas amebicidas, eficaces en todas las localizaciones de amebiasis; intestinal y sistémica.

Desde su descubrimiento en 1955 demostraron gran actividad y amplio espectro *in vivo e in vitro* como antiprotozoarios y antibacterianos. El **metronidazol** es más ampliamente utilizado. Otros derivados 5-nitroimidazoles (fig. 81.2) con actividad son: **tini-**

dazol. ornidazol, nimorazol y **secnidazol**; el benznidazol es efectivo en la enfermedad de Chagas. Estos se diferencian del metronidazol por tener una vida media plasmática prolongada y por ende su administración es más cómoda y garantizan un mejor cumplimiento del plan terapéutico por parte del paciente. En la actualidad, los 5-nitroimidazoles tienen un amplio espectro de acción e incluye: amebiasis, giardiasis y tricomoniasis, vaginosis, colitis asociada con antibióticos, profilaxis quirúrgica, bacterias anaeróbicas, infecciones por Helicobacter pylori, enfermedad inflamatoria intestinal, rosácea y dracunculosis.

Efectos farmacológicos

Los 5 nitroimidazoles poseen potencia amebicida en las formas intestinales: disentería amebiana aguda, amebiasis crónica y en las formas extraintestinales: amebiasis hepática, hepatitis y absceso. En la amebiasis intestinal, la disentería y colitis los síntomas amainan al tercero y cuarto días, y las amebas desaparecen de las heces, con curación de la enfermedad. Los nitroimidazoles son amebicidas de gran eficacia actuando tanto sobre trofozoitos como sobre quistes, sin mayores diferencias clínicas entre ambas. Son bactericidas sobre gérmenes anaerobios, activos contra H. pylori, eficaces contra giardia y trichomona.

Mecanismo de acción

Las amebas son fermentadoras obligadas de glucosa a etanol, función para la cual están provistas de un centro activo de hierro y sulfuro llamado **ferrodoxina**, misma que transfiere electrones si en el medio se dan condiciones fuertemente reductoras (condición que también se produce en bacterias anaerobias). La enzima oxidorreductasa de piruvato-ferrodoxina, PFOR, cataliza la decarboxilación de piruvato a acetil Co.A provocándola reducción de ferrodoxina con producción de CO_2 . La ferrodoxina reducida puede ceder protones para formar gas hidrógeno o reducir NADPH a NADP. La acetil Co.A es reducida a alcohol vía alcohol dehidrogenasa E. ADHE. (Fig. 81.3)

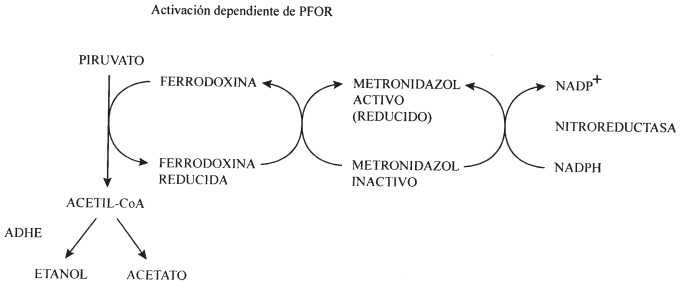
El metronidazol es una prodroga que contiene un grupo nitro y para activarse debe reducirse. La reacción es catalizada por PFOR que reduce a la ferrodoxina del protozoario y traslada sus electrones al metronidazol para activarlo. Pero hay otra vía: la enzima nitrorreductasa saca electrones del NADPH, los traslada al metronidazol y lo activa. Esta enzima bastante selectiva es codificada por anaerobios y protozoarios, ni ella ni PFOR existen en humanos, por esto el daño celular del metronidazol no se produce. Una vez reducido el fármaco, forma metabolitos intermedios altamente citotóxicos que dañan el DNA, las proteínas y la membrana celular del parásito.

Farmacocinética

Los nitroimidazoles se absorben en forma adecuada por vía oral, con una vida media de 1-2 horas; la concentración plasmática que se alcanza es proporcional a la dosis administrada, de forma que 250, 500 y 2.000 mg producen niveles de 6, 12 y 40 mg/ml, respectivamente. Por vía rectal la absorción es variable (50-70%). Por vía IV los niveles son también proporcionales a las dosis. Aproximadamente el 80 a 90% de estas drogas circulan en forma libre en el plasma mientras que un 10 a 15 % se unen a las proteínas plasmáticas. Se distribuyen en todos los tejidos y fluidos (secreciones vaginales, liquido seminal, saliva y leche materna), atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Se biotransforman a nivel hepático por reacciones de oxidación y glucoronoconjugación. El 80-90% se eliminan por vía renal como compuesto puro y el resto como varios metabolitos, coloreando la orina con un tinte café-rojizo. El restante 10-20% se elimina por la pared intestinal, bilis y leche materna.

Farmacopatología

En general son bien tolerados y rara vez los efectos adversos son severos como para descontinuar la terapia, Los efectos colaterales de tinidazol y secnidazol son mejor tolerados. Los más frecuentes son los de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico, desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca, raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, mareos y tromboflebitis tras inyección IV. Durante la terapéutica pueden observarse lengua saburral, glositis y estomatitis, suelen acompañarse de una intensificación repentina de moniliasis. Menos frecuentes pero más



81.3 Mecanismo de activación del metronidazol. Véase explicación en el texto. ADHE = Alcohol dehidrogenasa E.

graves son las neuropatías periféricas como entumecimiento, hormigueo y algias, mareo y vértigo. Si aparece incoordinación, ataxia, convulsiones, debe suspenderse la administración.

Muy raramente o asociadas a altas dosis aparece encefalopatía, estados confusionales, ataxia. Incordinación, cuando aparecen ataques epileptiformes, la droga deberá ser descontinuada inmediatamente. Pueden causar neutropenia temporal.

Resistencia. El abuso y prescripción liberal de metronidazol ha provocado resistencia elevada en H. pylori que se debe a una expresión aberrante del gen que codifica la nitrorreductasa, encargada de reducir el NADPH. En las amebas este fenómeno no es preocupante pero existe y el mecanismo es una expresión aumentada de la enzima superóxido dismutasa o bien, una expresión reducida de la ferrodoxina.

Contraindicaciones

Todos los 5-nitroimidazoles están contraindicados en el primer trimestre del embarazo, el metronidazol ha demostrado ser carcinógeno en roedores y mutágeno en bacterias, aunque no existe evidencia que dosis terapéuticas incrementen el riesgo de cáncer en pacientes humanos.

Durante el tratamiento los pacientes deben abstenerse de ingerir alcohol por el efecto tipodisulfirán que estos tienen. En madres lactantes, el amamantamiento debe ser interrumpido durante y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento.

Interacciones farmacológicas

Con alcohol, el metronidazol y sus congéneres pueden producir reacciones tipo disulfirán (vómito, enrojecimiento de la cara, dolor abdominal, calambres musculares, cefalea, etc.), en algunos individuos estas reacciones han ocurrido con dosis tan bajas de alcohol como las contenidas en ciertas preparaciones farmacéuticas. Por lo anotado anteriormente no se administrará concomitantemente con disulfirán; sicosis aguda y confusión han sido reportados.

Metronidazol altera el metabolismo enzimático de algunas drogas a nivel hepático: fenitoina, litio, fluoruracilo, fenobarbital; incrementa el efecto anticoaugulante de la warfarina La prednisona y rifampicina aceleran el metabolismo oxidativo del metronidazol disminuyendo así las concentraciones plasmáticas y por lo tanto la eficacia. La cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas del metronidazol pudiendo incrementar así el riesgo de los efectos adversos neurológicos. Metronidazol tiene actividad antitreponema por lo que en individuos sifilíticos no detectados pueden aparecer síntomas agudos de respuesta inmunológica a la muerte bacteriana.

Usos clínicos y administración

Protozoos. (Tabla 81.I)

Amebiasis: la dosis en adultos de metronidazol es de 750mg por vía oral 3 veces al día durante 5-10 días; en los niños 35-50 mg/kg/día en 3 tomas

Giardiasis en adultos, 250-500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 5-7 días o 2 g/día en una sola dosis durante 3 días, en niños, 5 mg/kg/día en 3 tomas.

Tricomoniasis: la dosis es individual para asegurar un buen cumplimiento y minimizar la reinfección. Tanto en mujeres como en varones puede hacerse tratamiento de un día: 2g en una sola dosis (si es tolerada) por vía oral o en 2 dosis de 1g. Pueden preferirse tratamientos de 7 días 250mg 3 veces al día.

Balantidiasis: 750 mg 3 veces al día durante 5-10 días en adultos y 35-50 mg/kg/día en niños

Bacterias

Las infecciones bacterianas por anaerobios que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, los abscesos cerebrales, las osteomielitis, las artritis sépticas y las endocarditis; en cambio es menos eficaz en infecciones anaerobias del aparato respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque coexisten gérmenes aerobios. Téngase en cuenta que en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios. Es de elección en la endocarditis por bacteroides resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica.

En las infecciones bacterianas por anaerobios se recomienda inicialmente la vía IV si su gravedad lo justifica; la infusión a de ser lenta. En adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 hora seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 hora cada 6-8

TABLA 81-I

Principales drogas antiamebianas de uso común en adultos y niños

TIPO	ANTIAMEBIANO	DOSIFICACION ADULTOS	DOSIFICACION NIÑOS
I. Luminales			
De elección	Iodoquinol	650 mg.3/d,20 días	30-40mg/kg/día en 3 dosis,20 días
Alternativo	furoato de diloxanida	500mg.3/d,10 días	20 mg/kg/día en 3 dosis,10 días
	paromomicina	650mg.3/d,20 días 500mg.3/d,10 días	25-30 mg/kg/día en 3 dosis,7 días
II Sistémicos			
De elección	Metronidazol con o sin	750mg.3/d,10 días	35-50mg/kg/día en 3 dosis, 10 días
	Dehidroemetina ó	1-1,5 mg/kg/día IM (máximo 60 mg/día) hasta 5 días	1-1,5mg/kg/día,IM (máximo 90mg/día) en 2 dosis hasta 5 días
Aternativo	Cloroquina	600mg/día, 2 días seguidos de 300 mg/día, 2-3 semanas	10mg/kg/día (máximo,300mg/día),2 -3 semanas.
III Acción mixta			
De elección	Metronidazol	750mg.3/d,10 día	35-50mg/kg/día en 3 dosis,10 días
Alternativo	Secnidazol	30mg/kg/día ó 2g en una sola toma	30mg/kg/día ó 500mg en una sola toma
	Tinidazol	2 g/día,por 2 a 3 días	50 a 60mg/kg/día

horas (máximo 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque en casos de infección ósea, articular o endocárdica puede ser superior. Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 horas.

Vaginosis bacteriana: 500mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días

Colitis seudomembranosa por C. difficile: 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7-15 días, o 250 mg 4 veces al día durante 10 días, cuando no es posible usar vancomicina

Erradicación de *H. Pylori* en la úlcera péptica, junto con antibióticos en regímenes tri o cuádruples. (Capítulo 35).

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Diamond LS, Clark CG. A redescription of Entamoeba histolytica Shaudinn, 1903 (amended Walker, 1911) separating it from Entamoeba dispar Brumpt, 1925. J Eukaryot Microbiol 1993;40:340-344.

Fontanet AL, Sahlu T, Rinke de Wit T, et al. Epidemiology of infections with intestinal parasites and human immunodeficiency virus (HIV) among sugar-estate residents in Ethiopia. Ann Trop Med Parsitol 2000;94:269-78.

Haque R, Et al. Amebiasis. N. Engl. J Med, 348: 1565, 2003.

Litter M, Quimioterapia de la amebiasis, tricomoniasis y leishmaniasis. Amebicidas de acción sistémica e intestinal. Tricomonicidas. Leishmanicidas. En Compendio de Farmacología, Cuarta Edición, Editorial Ateneo, Argentina, 1988.

Petri WA Jr, Haque R, Lyerly D, Vines RR. Estimating the impact of amebiasis on health. Parasitol Today 2000;16:320-321.

Pillai DR, Keystone JS, Sheppard DC, MacLean JD, MacPherson DW, Kain KC. Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar: epidemiology and comparison of diagnostic methods in a setting of nonendemicity. Clin Infect Dis 1999;29:1315-1318.

Rashidul Haque MB, Huston C, Hughes M, Houpt E, Petri WD Jr. Amebiasis. N Engl J Med 2003;348:1565-1573.

Stanley Jr SL. Amoebiasis. Lancet 361: 1025, 2003

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 82

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA

Manuel Calvopiña Hinojosa.

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo es causada por cinco especies del parásito esporozoario Plasmodium. P falciparum es el causante de la mayoría de muertes por complicaciones severas y es la especie que ha desarrollado multirresistencia a varias drogas. P. vivax y P. ovale causantes de la fiebre terciana benigna, producen recaídas si no se eliminan sus formas hipnozoíticas intrahepáticas. P. malarie, causante de la fiebre cuartana, forma benigna aunque con complicaciones renales. Recientemente, P. Knowlesi (Plasmodium de los macacos) está implicado de causar infección severa a los humanos en el sureste asiático.

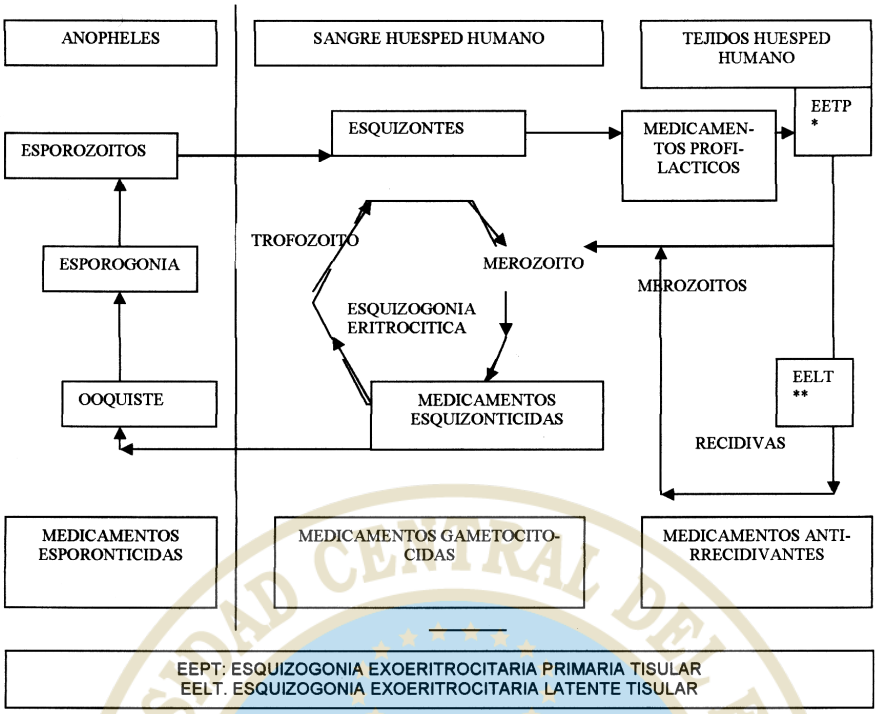
La malaria en el mundo afecta a 240 millones de personas principalmente en el continente africano. Causa cerca de 850.000 muertes anuales, especialmente a niños, embarazadas y viajeros no inmunes. Su prevalencia ha disminuido en países de las Américas y entre estos Ecuador, en gran parte debido al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno en las comunidades.

En esta última década, varios grupos de investigación tanto públicos como privados se han asociado en busca de nuevas drogas, insecticidas y, últimamente vacunas. La asociación de drogas es actualmente la recomendación para evitar la aparición de resistencia y disminuir la dosis de fármacos individuales, evitando así la toxicidad; entre estos está la asociación de atovacuone con proguanil o bien: artemeter con lomefantrine. La OMS lo recomienda desde el 2010. Desafortunadamente, las vacunas probadas en el campo, no resultaron protectivas como en las pruebas preclínicas, por tanto, al momento, no hay vacuna alguna disponible contra la malaria. La posibilidad de cultivar in vitro P. falciparum ha permitido evaluar la sensibilidad y eficacia de los diferentes fármacos nuevos o en uso, además, la disponibilidad del genoma secuenciado, tanto del parásito como de su vector, permite el estudio y la esperanza de encontrar nuevas moléculas blanco para la acción de compuestos químicos y el desarrollo de vacunas.

Para entender el sitio de acción y los usos terapéuticos de las drogas antimaláricas, es esencial que el lector conozca la parasitología (biología o ciclo vital) del Plasmodium en el organismo humano y en el vector. (Fig. 82.1)

DROGAS ANTIMALÁRICAS

El objetivo principal del tratamiento de la malaria es eliminar los parásitos causantes de los sín-



82.1 Diagrama simplificado de la acción de los compuestos astipalúdicos sobre las distintas fases del ciclo del desarrollo de P. Vivax y P. Ovale en el mosquito y en el hombre.

tomas, que se encuentran dentro de los eritrocitos, evitando así las complicaciones: malaria cerebral, insuficiencia renal, hepática, anemia severa, etc, con drogas esquizonticidas sanguíneas (tratamiento supresivo). El segundo objetivo, es eliminar las formas intrahepáticas que permanecen viables (hipnozoitos) en las especies *P. vivax y ovale* (nunca en *P. falciparum y malariae*) evitando las recaídas, con drogas esquizonticidas tisulares (cura radical). Un tercer objetivo es eliminar las formas infectivas para el vector que son los gametocitos para cortar la transmisión, con drogas gametocidas.

De acuerdo al estado biológico del parásito al cual afectan, se pueden agrupar las drogas antimaláricas así:

1. Esporonticidas. Drogas que matarían los esporozoitos depositados con la picadura por el vector, antes de que penetren en los hepatocitos. Estudios recientes han demostrado que no existe droga alguna que mate estas formas parasitarias.

2. Esquizonticidas tisulares primarios. Actúan contra las formas parasitarias que primariamente se desarrollan en los hepatocitos (forma tisular primaria del *Plasmodium*), de este modo se previene la multiplicación, liberación e invasión a los eritrocitos. Pertenecen a este grupo el **proguanil** o c1oroguanida y la **pirimetamina**.

3. Esquizonticidas sanguíneos. Drogas que actúan en la fase eritrocítica de los *Plasmodium* para de esta manera terminar con el ataque clínico de la enfermedad, es decir, la curación clínica. Pertenecen a este grupo los antimaláricos clásicos como: **cloroquina**, **quinina** y sus derivados como la **quinidina**, **mef1oquina**, **amodiaquina** y **halofantrina**. Otro grupo incluye a los inhibidores de la enzima folato reductasa: pirimetamina, proguanil, sulfonamidas y sulfonas y, los que inhiben la síntesis proteica como tetraciclinas. Así como también el artemisinin y sus derivados y, el atovaquone.

4. Esquizonticidas tisulares secundarios. Aquellos compuestos que tienen actividad contra las formas hipnozoiticas hepáticas de *P. vivax y ovale*. Recordar que *P. falciparum y malariae* tienen la fase hepática primaria pero no la hipnozoitica. Usados para prevenir las recaídas (medicamentos anti-recidivantes) o cura radical, pertenecen a este grupo la **primaquina** y la **tafenoquina**.

5. Gametocidas. Destruyen las formas sexuadas de los parásitos (macro y microgametocitos) que se encuentran en la sangre y son las formas que al ser

ingeridas por el vector continúan la transmisión. En este grupo se encuentra la primaquina y el **artemisinin** con sus derivados.

Una segunda clasificación de las drogas antimaláricas se hace de acuerdo al grupo químico al que pertenecen:

Compuestos quinolínicos. En este grupo se encuentran la cloroquina, amodiaquina, quinina, quinidina, mefloquina, halofantrine, lumefantrine, piperaquina y pionaridina. Primaquina y tafenoquina están relacionadas estructuralmente, siendo 8-aminoquinoleinas matan eficazmente los hipnozoitos (formas hepáticas de *P. vivax y ovale*) así como los gametocitos de las 4 especies parasitarias que afectan al hombre.

Artemisinin y derivados. artemisinin o *quingaousu*, dihidroartemisinin, artemeter, arteeter, artemotil y artesunate. Son endoperóxidos extraídos naturalmente de la planta china *Artemisia annua*. Al momento, son los más recomendados en pacientes complicados y en combinación con otros antimaláricos en áreas con *P. falcíparum* multirresistentes.

Diaminopirimidinas o antifolatos: pirimetamina, proguanil o cloroguanida, cicloguanil, clorocicloguanil y trimetoprim. Estos actúan sinérgicamente con las sulfonamidas y sulfonas. Cicloguanil y clorocicloguanil son los metabolitos activos de proguanil y clorproguanil, respectivamente.

Atovaquone. Es un potente inhibidor del transporte de electrones en los citocromos parasitarios. No se emplea solo sino en combinación con proguanil.

Antimicrobianos. Las **tetraciclinas** y mejor las de acción prolongada como la doxiciclina. También es muy eficaz como antimálarico, la **clindamicina**.

QUINOLINAS y DERIVADOS

Estas, con la quinina conocida desde hace más de 400 años atrás, han sido las principales drogas en la prevención y tratamiento de la malaria. La quinina extraída de la planta de la quina (cinchona) cultivada por nuestros ancestros en las zonas montañosas de los Andes sirvió para tratar las fiebres y escalofríos de los indígenas. En 1640 fué introducida en Europa por los Jesuitas para el tratamiento de la malaria. Por 200 años el polvo de la cinchona fue exportado desde Sudamérica, hasta que fué sintetizada químicamente la quinina y luego otros compuestos relacionados.

1.1. CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Son 4-aminoquinoleinas que tienen potente actividad como esquizonticidas sanguíneos (eliminando las formas intra-eritrocitarias causantes de los síntomas de la malaria), pero ninguna acción como ezquizonticidas titulares secundarios (hipnozoitos) ni contra los gametocitos. La aparición de resistencia por *P. falcíparum* ha hecho que pierdan terreno ante nuevas drogas pero, en áreas y países donde no existe resistencia, la cloroquina se considera de elección en profilaxis y tratamiento tanto de casos leves como complicados. No se ha reportado resistencia a cloroquina por parte de los otros *Plasmodium*, excepto vivax en contados casos y en países de Oceanía. Cloroquina se considera muy segura a dosis terapéuticas y está indicada en niños y embarazadas en cualquier trimestre de concepción. **La hidroxicloroquina,** es un análogo de la cloroquina, que se obtiene de la sustitución en su estructura química del grupo N-etil por B-hidroxil, es también un antimalárico efectivo y con las mismas propiedades anti-*Plasmodium* que su congénere cloroquina, pero es preferido para el tratamiento de la artritis reumatoidea moderada y lupus eritematoso (por sus propiedades anti-inflamatorias), debido a que en estas enfermedades es necesaria la administración por largos períodos, condición en la cual produce menos toxicidad ocular que la cloroquina.

Mecanismo de acción anti-*Plasmodium*

El *Plasmodium* para vivir y alimentarse necesita estar dentro del eritrocito, este tiene una vacuola digestiva acídica, dentro de la cual digiere la hemoglobina generando radicales libres y hem (ferroprotoporfirina IX). Este hem es depositado en el citoplasma parasitario como pigmento malárico no reactivo, llamado hemozoina. Cloroquina y las otras quinolinas atraviesan el hematíe y se concentran en la vacuola alimenticia del *Plasmodium* uniéndose al hem e impidiendo su degradación, formándose así un complejo tóxico que daña la membrana parasitaria y otras biomoléculas conduciendo a la muerte parasitaria.

Farmacocinética

La cloroquina y su congénere hidroxicloroquina se absorben fácilmente y por completo en el tracto gastrointestinal cuando son administrados por vía oral. La absorción también es rápida y completa por vía parenteral (im, iv, y sc). Por la vía parenteral alcanzan niveles altos en el plasma que pueden ser tóxicos-fatales debido a su estrecho margen de segu-

ridad, por lo que por esta vía es preferible administrar en infusión contínua o en pequeñas dosis. Cuando cloroquina es administrada por vía oral, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 3-5 horas. Tiene amplia distribución en los tejidos, especialmente se concentra en el hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contienen melanina, pero poco en cerebro y médula espinal. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60%. Debido a esta amplia distribución tisular, una primera dosis de carga es necesaria para alcanzar niveles terapéuticos adecuados. Se biotransforma en el hígado a metabolitos activos que se eliminan por la orina. La vida media plasmática dura hasta semanas debido al almacenamiento en tejidos. En pacientes comatosos la administración por sonda naso gástrica e incluso rectal determina una buena absorción y efectividad.

Farmacopatología

Cloroquina a dosis terapéuticas (dosis de 5-10 mg/kg) es segura, pero dosis única de 30 mg/kg puede ser fatal, debido a su estrecho margen de seguridad. Incluso cuando dosis terapéuticas son administradas parenteralmente en bolo, aparecen signos de toxicidad aguda que incluyen síntomas cardiovasculares (hipotensión, vasodilatación, bradicardia, arritmias que pueden llevar a falla cardiaca), del SNC (confusión, convulsiones y coma). Dosis de 5 g administradas parenteralmente son fatales. El manejo de urgencia de toxicidad aguda incluye adrenalina, respiración boca a boca, reanimación cardiopulmonar y, diazepam si hay convulsiones.

A las dosis empleadas en el tratamiento antimalárico (25 mg/kg dividida en 4 tomas) puede presentarse molestias gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea), cefalea, urticaria y prurito (especialmente en individuos de piel obscura).

Con dosis por largos periodos (ejm en el tratamiento de artritis reumatoidea, urticaria solar) puede aparecer diplopía, visión borrosa, confusión, convulsiones, erupciones cutáneas, prolongación del intervalo QRS; la ventaja es que estos efectos adversos desaparecen al retirar la droga. En raros casos puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.

Usos terapéuticos

Es útil y recomendada como de elección tanto en el tratamiento como en la profilaxis en todas las cuatro especies de *Plasmodium* que producen malaria en los humanos, excepto en cepas de *P. falciparum* cloroquino-resistente. Debido a que no tiene acción como esquizonticida tisular secundario, en casos producidos por *P. vivax y ovale*, habrá que administrar concomitante o secuencialmente primaquina, para evitar las recaídas por estas especies.

Otros usos de la cloroquina son en el tratamiento de la amebiasis hepática (absceso hepático amebiano) debido a su gran concentración en el parénquima hepático. Hidroxicloroquina y cloroquina gracias a sus propiedades anti-inflamatorias son empleadas en enfermedades crónicas como son la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, sarcoidosis y urticaria solar.

Precauciones y Contraindicaciones

Cloroquina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia y/o miastenia gravis, así como también en hepatopatias e insuficiencia renal. Está contraindicada en pacientes con psoriasis u otras dermatitis exfoliativas porque causa exacerbación de estas dermatopatias. No debe ser administrada junto a otras quinolinas, especialmente con mefloquina y halofantrine por incrementar el riesgo de alteraciones neurosiquiátricas y cardiacas, respectivamente.

1.2. QUININA y QUINIDINA

Quinina es el principal alcaloide de la quina (cinchona) y la quinidina es su esteroisómero. Ambas tienen propiedades antipalúdicas extraordinarias, pero por sus efectos adversos han sido desplazadas por drogas nuevas, menos tóxicas. Sin embargo, en P. falciparum resistentes a cloroquina y a otras sustancias, la quinina y los derivados del artemisinin son de elección. La quinidina se la emplea más como droga antiarrítmica y es más potente como antipalúdica pero más tóxica.

Efectos farmacológicos y acciones antimaláricas

Ambas cinchonas son potentes esquizonticidas sanguíneas con escasa o ninguna acción como antihipnozoitos, pero son gametocidas contra *P. vivax y malariae*, En ciertas partes de Sudamérica y del sureste de Asia se ha reportado resistencia de *P. falciparum a quinina*. Debido a los mayores efectos adversos de quinina y a su vida media plasmática corta en relación a la cloroquina, estas no son recomendadas para profilaxis.

El mecanismo de acción anti-*Plasmodium* es igual al descrito para cloroquina.

Farmacocinética

Quinina y quinidina pueden ser administrados por vía oral o parenteral. Igual que para cloroquina, la administración parenteral debe ser hecha en goteo y no en bolo por las mismas reacciones indeseables. Son absorbidas fácil y casi completamente (80%) en el intestino delgado. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan en 3-8 horas pero declinan a las 11 horas. Se metabolizan extensamente en el hígado a metabolitos que mantienen cierta actividad antipalúdica, así sólo el 20% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina. No se acumulan en los tejidos.

Usos terapéuticos

En muchos países la quinina es considerada la droga de elección en pacientes severamente enfermos como es en el coma cerebral y, en los infectados por *P. falciparum* multi-resistentes. En estos pacientes la pronta administración de dosis iniciales de carga (20 mg/kg) administradas en goteo continuo en 4 horas puede ser salvadora. Una vez recuperado el paciente se pasa a la vía oral por 5-7 días. En países con *P. falciparum* multirresistente se tiende a asociar quinina más otros antimaláricos de acción más lenta y sostenida como las tetraciclinas o sulfonamidas, para incrementar la eficacia de la quinina.

Farmacopatología

Los efectos adversos por quinina y quinidina constituyen el llamado "cinchonismo" que consiste en alteraciones del 8vo par craneal (tinnitus, disminución de la agudeza auditiva para tonos altos, vértigo); alteraciones visuales (visión borrosa, alteración en la percepción de los colores, fotofobia, diplopía, ceguera nocturna, campos visuales disminuidos, midriasis e incluso ceguera); gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea); cefalea, disforia. Existen personas hipersensibles que con dosis bien calculadas presentan estas manifestaciones indeseables.

La hipoglicemia es también común especialmente en embarazadas, pacientes severamente enfermos y recibiendo quinina parenteral, su reconocimiento debe ser inmediato y tratado adecuadamente, por eso se recomienda administrar quinina disuelta en dextrosa, esta hipoglicemia es debida a que estas drogas pueden causar hiperinsulinemia por estimulación de las células beta del páncreas.

Las alteraciones cardiovasculares son raras a dosis terapéuticas, a menos que las dosis excedan o sean administradas en forma muy rápida, casos en los cuales pueden aparecer: prolongación del segmento Q- T, disritmias tales como arresto sinusal, bloqueos aurículo-ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular que pueden ser fatales. La hipotensión aunque rara, puede ser peligrosa, especialmente cuando se administra por vía im o sc en bolo. Como mencionamos anteriormente la quinidina es mas cardiotóxica por ello el monitoreo cardiaco es indispensable en estos pacientes.

Otras manifestaciones indeseables incluyen las dermatológicas como piel enrojecida, caliente y sudorosa. El rash y el angioedema son observados ocasionalmente.

En individuos con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede causar hemólisis intravascular. La dosis oral fatal de quinina es 2-8g.

Precauciones, contraindicaciones

Su uso esta contraindicado en pacientes hipersensibles a estos compuestos, especialmente cuando esta aparece durante las primeras dosis con manifestaciones cardiovasculares y de cinchonismo. Quinina y principalmente quinidina no será empleada en pacientes con disrritmias cardiacas o que estén tomando drogas anti-arrítmicas y digitálicos. En el tratamiento de embarazadas con malaria las precauciones a tener son el aumento de las contracciones uterinas y la hipoglicemia. No usar por vía subcutánea por ser irritante y por vía intramuscular puede causar abscesos estériles y es dolorosa, causa tromboflebitis cuando es administrada por vía intravenosa. Quinina puede antagonizar la acción de la fisostigmina a nivel de músculo esquelético como lo hace el curare, por este mecanismo quinina puede producir distres respiratorio y disfagia en pacientes con miastenia gravis y, producir alivio sintomático en la miotonia congénita y en los calambres musculares nocturnos de los miembros inferiores.

Interacciones medicamentosas

No administrar junto con antiácidos que contengan aluminio porque retardan la absorción de quinina o quinidina. Estos antimaláricos incrementan los niveles sanguíneos de la digoxina y otros glucósidos cardiotónicos, así como también de la warfarina y anticoagulantes relacionados. Incrementa el efecto bloqueante neuromuscular de otros agentes y se

opone a la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Incrementan los efectos cardiotóxicos de la proclorperazina y del halofantrine. El aclaramiento renal de quinina es disminuido por la cimetidina e incrementado por la acidificación de la orina y también por rifampicina.

I.3. MEFLOQUINA

Es una 4-metanol quinolina. Esta nació como resultado de investigaciones de moléculas estructuralmente parecidas a la quinina y para hacer frente al aparecimiento de resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina, pero al momento y en países del sureste asiático existen cepas resistentes también a esta droga.

Actividad antimalárica

Es altamente efectiva contra las formas sanguíneas (esquizonticida sanguíneo) en las cuatro especies de *Plasmodium* pero, no tiene actividad contra las formas hepáticas primarias ni secundarias (hipnozoitos) de P. vivax ni gametocitos de *P. falciparum*.

Mecanismo de acción anti-*Plasmodium*

No se conoce exactamente, pero parece ser similar a la cloroquina.

Farmacocinética

Solo existe en presentación oral pues la parenteral causa severas reacciones locales. Su absorción oral es buena y mejora si administramos con comida rica en grasa. Es sometida a circulación enterogástrica y enterohepática, sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 17 horas. Es ampliamente distribuida en el organismo y se une en un 98% a las proteínas plasmáticas con eliminación lenta y vida media de 20 días. La excreción es principalmente por las heces y apenas el 10% se elimina como tal por la orina.

Usos terapéuticos

Mefloquina se usa en profilaxis y tratamiento en áreas con *P. falciparum* cloroquinorresistente.

Generalmente es recetada en turistas no inmunes que viajan a zonas endémicas de Sudamérica.

Farmacopatología

Los efectos adversos con dosis profilácticas (250 mg semanales) son muy raros, estimándose en el 0.01%. A dosis para tratamiento puede presentarse náusea y vómito. Los efectos neurosiquiátricos que ocurren en el 0.5% de personas que toman mefloquina a dosis terapéuticas (750 mg stat más 500 mg en 12 h) incluyen confusión, mareo, vértigo, psicosis, pesadillas, insomnio, disforia, cefalea, etc. Estos síntomas desaparecen al descontinuar su administración.

Precauciones, contraindicaciones e interacciones

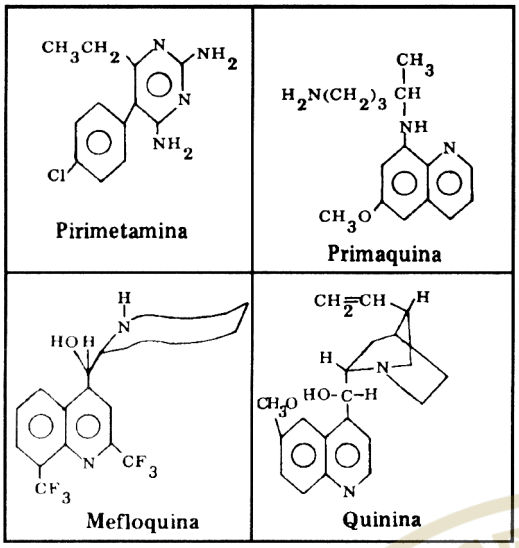
La ingesta concomitante de alcohol incrementa el riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas. Hasta el momento no hay reportes de teratogenicidad en los humanos, pero dosis altas si causan anormalidades en el desarrollo en ratones. El CDC y la OMS si lo recomiendan después del primer trimestre, pero debe evitarse el embarazo hasta 3 meses después de haber tomado mefloquina, debido a su prolongada vida media.

La administración de mefloquina está contraindicada en pacientes con epilepsia, trastornos neurosiquiátricos, antecedentes de hipersensibilidad a otras quinolinas antimaláricas (cloroquina, quinina, quinidina, halofantrine), así como la administración concomitante con estas quinolinas.

I.4. PRIMAQUINA

Esta es una 8-aminoquinolina. (Fig 82.2) Lo interesante de primaquina es que actúa eficazmente como esquizonticida tisular primario y secundario, eliminando las formas recidivantes hepáticas (hipnozoitos) de *P. vivax y ovale*, consiguiéndose así la cura radical. Por tanto, esta indicada en todas las infecciones por estas especies ya sea con o secuencialmente con un esquizonticida sanguíneo. Además, es altamente efectiva como gametocida en todas las especies de *Plasmodium*, justificando así su uso en las infecciones por *P. falciparum* para evitar la diseminación del parásito por los mosquitos dentro del núcleo familiar y/o comunidad. La mayor preocupación con primaquina es el desarrollo de hemólisis intravascular en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Esta es administrada únicamente por vía oral pues causa hipotensión severa si se administra parenteralmente. Después de tomar una dosis, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 3 horas. Su vida media es de 6 horas. Esta es metabolizada rápida y completamente en el hígado y sus metabolitos eliminados por la orina.

Los efectos indeseables son mínimos a dosis terapéuticas, principalmente alteraciones gastrointes-



82.2 structura molecular de diversas sustancias antimaláricas.

tinales por lo que se recomienda tomar con alimentos pero, a dosis altas (60 a 240 mg/día) puede causar metahemoglobinemia. La hemólisis aguda con anemia hemolítica concomitante puede ser severa en individuos con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, que es más común en personas de raza negra. Primaquina está contraindicada durante el embarazo, en otras enfermedades sistémicas como artritis reumatoidea y lupus eritematoso así como en pacientes con tendencia a la granulocitopenia. No debe administrarse junto a otras drogas capaces de inducir hemólisis o potenciales para producir depresión medular.

I.4.1. TAFENOQUINA

Es otra 8-aminoquinoleina, desarrollada como esauizonticida tisular secundario. La ventaja sobre primaquina es tener una vida media plasmática prolongada con la posibilidad de administrarla en dosis única.

I.5. OTRAS QUINOLINAS Y DROGAS ANTIMALÁRICAS

AMODIAQUINA: es un congénere de la cloroquina, asociada con toxicidad hepática y agranulocitosis, aunque recientes estudios sugieren buena eficacia en *P. falciparum* cloroquinorresistente y pocos efectos adversos.

ISOQUINE: es un isómero de la anterior y presenta la misma eficacia antimalárica con menos efectos adversos.

PIONARIDINE: desarrollado por investigadores chinos, estructuralmente relacionado con la amodiaquina, se muestra muy efectivo contra *P. falciparum y vivax*. Últimamente se lo esta asociando con los derivados del artemisinin.

PIPERAQUINA: es una bis-quinolina, tiene las mismas características que el anterior, usado más en Asia.

LUMEFANTRINE: droga estructuralmente relacionada con mefloquina y halofantrine. Se presenta en combinación con artemeter para el tratamiento de malaria multirresistente. Su congénere halofantrine (Halfan) ha sido retirado del mercado debido a su potencial cardiotoxicidad.

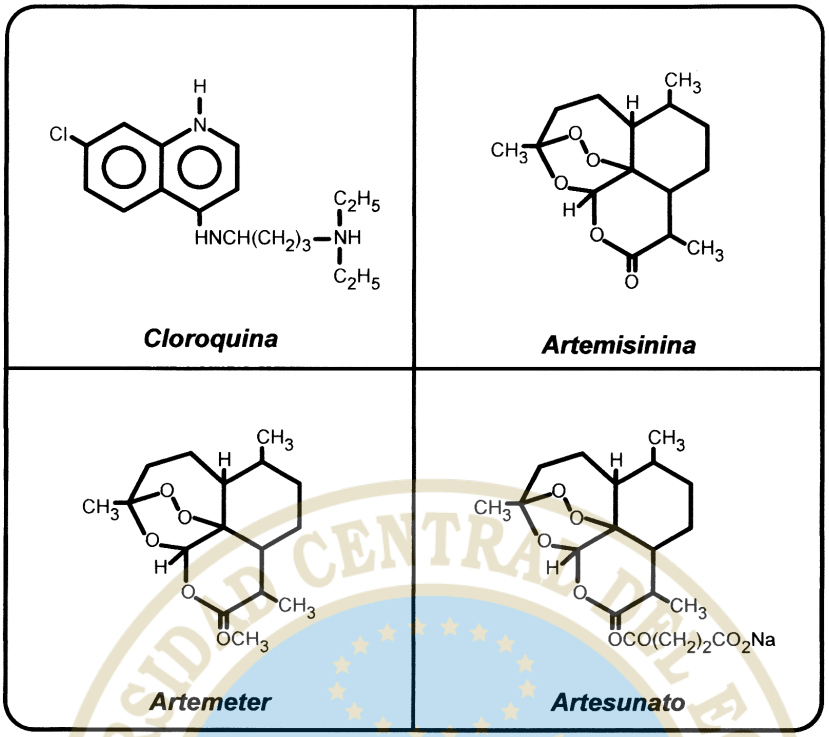
ARTEMISININ y DERIVADOS: estos son compuestos endoperóxidos derivados de la planta china *Artemisia annua*, utilizada en la medicina tradicional china por centurias para el tratamiento de la malaria.

Actividad anti-*Plasmodium*

En la actualidad, el artemisinin o qinghaosu y sus derivados semisintéticos (dihidroartemisinin, **artemeter** y **artesunate**, entre otros) (Fig. 82.3) son los compuestos de mayor empleo por su utilidad en *P. falciparum* multirresistente y en malaria complicada como la cerebral, debido a su rapidez de acción, potencia, efectividad, tolerancia y bajo precio. Lo mas interesante, no hay *Plasmodium* que haya desarrollado resistencia a estos compuestos y no existe resistencia cruzada con otras drogas, hasta el momento. El gran inconveniente es que producen altos niveles de recrudescencias (no resistencia) y necesariamente deben estar asociados a otros antimaláricos como mefloquina, lumefantrine, quinina, pionaridine, etc. Estos actúan rápidamente contra las formas eritrocíticas pero no contra las formas hipnozoiticas de *P. vivax y ovale*, por cuanto necesitan de la adición de la primaquina (equizonticida tisular secundario) para la cura radical de estas infecciones. Otra ventaja es que si tienen actividad gametocida.

Mecanismo de acción

No está claramente dilucidado, pero siendo endoperóxidos, actúan como falsos transportadores cuando el grupo hem dentro del parásito cataliza a estos.



82.3 Fórmulas de varias sustancias antipalúdicas

Farmacocinética

La absorción por vía oral es apenas del 30% o menos. Existen presentaciones farmacéuticas para las diferentes vías de administración, así por vía oral se administra dihidroartemisinin, artesunate y artemeter; por vía intramuscular artesunate y artemeter; por vía intravenosa y rectal el artesunate. Los picos plasmáticos máximos varían en cada uno de los derivados, así para artesunate ocurre en minutos mientras que para artemeter en 2 a 6 horas luego de la toma oral Estos endoperóxidos no se unen extensivamente a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan en hígado, tanto astesunate como artemeter son convertidos a dihidroartemisinin con una vida media de apenas 1-2 horas, eliminándose como glucorónidos en la orina.

Usos terapéuticos

Debido a su gran potencia y rapidez de acción contra los *Plasmodium*, al momento son los de elección para el tratamiento de malaria complicada producida por *P. falciparum*, pues han demostrado ser mas eficaces y seguros que quinina en estas situaciones. Son también recomendados en áreas con *P. falciparum* multirresistente. Como anotamos al inicio, estos deben ser administrados en combinación con otros antimaláricos debido a su incompleta eficacia (recrudescencia) y, para prevenir la selección de parásitos resistentes. Además, pueden anular la transmisión a los mosquitos debido a su acción gametocida. Estos no son empleados en la profilaxis debido a su corta vida media plasmática. Debemos ser cautos en la introducción y prescripción de estos antimaláricos en regiones, países y áreas donde no hay resistencia a cloroquina y siempre deberían ser asociados a otras drogas mencionadas anteriormente, para prevenir la recrudescencia y aparición de resistencia. Estudios *in vitro* de *P. falciparum* provenientes de Cambodia y Thailandia han mostrado disminución en la suceptibilidad al artesunato.

Farmacopatología y contraindicaciones

Estos son considerados seguros, a pesar de no existir estudios formales en humanos, luego de haber sido empleados en millones de personas. Se han descrito cambios en el conteo de reticulocitos y neutrófilos así como también la elevación de las transaminasas, que son reversibles a la descontinuación. Son embriotóxicos en animales. Aislados reportes en humanos no han demostrado incremento en anormalidades congénitas ni en el desarrollo fetal, hay pocos casos de anemia hemolítica con artesunato. No existen estudios de seguridad en niños menores de 5 años y deberán emplearse con precaución en este grupo etáreo. Según el CDC y la OMS en embarazadas se mantienen contraindicados en el primer trimestre y usar con precaución en los siguientes meses.

DIAMINOPIRIMIDINAS O ANTIFOLATOS

En este grupo, la pirimetamina y el proguanil tienen actividad anti-*Plasmodium*. La actividad se potencializa cuando se combinan con sulfonamidas o sulfonas. Así, a la pirimetamina se le asocia con sulfadoxina (Fansidar), esta combinación es activa incluso en *P. falciparum* cloroquinorresistente, pero en varias áreas el parásito ya ha desarrollado también resistencia a este compuesto y asociado a los frecuentes efectos adversos han hecho que esta combinación deje de recomendarse, aunque en ciertos países de África está en vigencia. La pirimetamina mas sulfadiazina es la combinación de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis (Capítulo 101). El proguanil asociado al atovaquone (Malarone) es de elección en la prevención y tratamiento de malaria leve y moderada en áreas con *P. falciparum* cloroquinorresistente (ver abajo).

III.1. PROGUANIL

Es el nombre común de la cloroguanida, una biguanida que ha vuelto a la palestra anti-malárica en asociación con atovaquone (Malarone). Es una prodroga, ya que su metabolito el cicloguanil, es el que inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa del parásito. El **clorproguanil**, un derivado de proguanil, es más potente que su congénere.

Actividad anti-Plasmodium

Tiene actividad contra las formas sanguíneas y hepáticas primarias de *P. falciparum*, pero no contra las tisulares secundarias de *P. vivax,* por cuanto con esta especie habría recaídas en semanas o meses. Tampoco destruye las formas de gametocitos.

Mecanismo de acción

El metabolito triazinico de proguanil, el cicloguanil, inhibe selectivamente a la enzima bifuncional dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa del *Plasmodium*, causando inhibición en la síntesis de ADN y depleción de los cofactores de folato. Proguanil, además induce el colapso de las mitocondrias potencializando este efecto con el atovaquone.

Farmacocinética

Administrado oralmente proguanil se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal. Concentraciones plasmáticas picos se encuentran dentro de 5 horas. Tiene una vida media plasmática de 12 a 20 horas, se oxida, enteramente en el hígado a sus 2 metabolitos el cicloguanil que es activo y la 4-clorofenilbiguanida que es inactiva. Del 40 a 60% del proguanil absorbido es excretado en la orina.

Usos terapéuticos

En combinación con atovaquone es efectivo en la profilaxis y tratamiento de todas las especies de Plasmodium. No es recomendable emplearlo solo pues el parásito rápidamente desarrolla resistencia.

Farmacopatología

En dosis usadas para profilaxis (200-300 mg/día) proguanil puede causar ocasionalmente náusea y diarrea. Dosis elevadas (l g o mas) producen vómito, dolor abdominal, diarrea y hematuria. El margen es amplio entre dosis terapéutica y tóxica. Proguanil es considerado seguro en embarazadas. También es seguro si se administra con quinolinas como cloroquina y mefloquina y, tetraciclinas u otros antifolatos.

III.2. SULFONAMIDAS Y SULFONAS

Las dos únicas sulfas empleadas en malaria son la sulfadoxina y la **dapsona**. Ciertamente, que deben combinarse con otro antimalárico por cuanto su acción es lenta y el aparecimiento de resistencia por *P. falciparum* ha hecho que estas queden relegadas en la terapéutica antimalárica, además de sus efectos tóxicos considerables. Así, sulfadoxina se asocia a pirimetamina (Fansidar) y dapsona a clorproguanil. Estas inhiben competitivamente la enzima dihidropteroato del parásito impidiendo así la formación del acido fólico.

ATOVAQUONE

Es una hidroxinaptoquinona, análogo lipofílico de la ubiquinona, con propiedades antiprotozoarias, incluyendo los *Plasmodium*, así también patógenos oportunistas como *Pneumocystis carinii/jiroveci, Babesia* spp y Toxoplasma *gondii*. Al igual que las arternisininas, administrado solo produce altos porcentajes de recaídas por *P. falciparum* pero además el desarrollo fácil de resistencia; por tanto debe ser administrado en combinación con otro antimalárico, siendo el principal y ahora disponible en el mercado como Malarone, la asociación atovaquone-proguanil.

Actividad antiparasitaria y mecanismo de acción

Atovaquone es activo contra las formas sanguíneas de *Plasmodium* pero no contra los hipnozoitos

de *P. vivax* en hígado. Atovaquone interfiere en las funciones mitocondriales del parásito, inhibiendo el transporte electrónico intramitocondrial y terminando con el colapso de su membrana, afecta también la biosíntesis de ATP y pirimidina. Junto con proguanil, como es una biguanida, se potencializa el efecto de colapsar la membrana mitocondrial. Hay que tener presente que ya existen reportes de resistencia de *P. falciparum* a **Malarone**.

Farmacocinética

La absorción gastrointestinal es lenta, errática y variable, se incrementa con alimentos ricos en grasa. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y casi no llega al LCR. Tiene vida media plasmática de 1.5 a 3 días. Se sugiere circulación enterohepática de atovaquone. Más del 94% se elimina en las heces.

Usos terapéuticos

Se emplea en la profilaxis y tratamiento de las 4 especies de *Plasmodium*, pero siempre junto a proguanil. Si la infección es por *P. vivax* se deberá añadir la primaquina para obtener la cura radical. Es droga de segunda elección en toxoplasmosis.

Farmacopatología

Los efectos adversos mas frecuentes son los gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal), también cefalea y rash. Algunos pacientes presentan alteración de las transaminasas y amilasa sérica, y cambios hematológicos como anemia y neutropenia.

Precauciones y contraindicaciones

No existen estudios de su seguridad en embarazadas, niños menores de 2 años y madres lactantes. Estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad en animales resultaron negativos. La coadministración con rifampicina y tetraciclina puede reducir sus niveles plasmáticos a la mitad, debido a la acción inductora enzimática de la rifampicina.

V. ANTIBACTERIANOS: TETRACICLINAS Y CLINDAMICINA

Las tetraciclinas, especialmente la doxiciclina, son esquizonticidas sanguíneos de acción lenta que son empleados tanto en profilaxis como tratamiento en *P. falciparum* cloroquina y mefloquinarresistentes. Debido a su lenta acción, en los ataques agudos de malaria, estas deben ser combinadas con otras de acción rápida como quinina. Doxiciclina sola es prescrita a viajeros en áreas con *P. falciparum* resistente (Ver capítulo 92). Pero es menester tener presente que las tetraciclinas están contraindicadas en niños menores de 8 años y embarazadas por los efectos deletéreos en dientes y huesos, además hay que advertir de la fotosensibilidad y superinfecciones intestinales que pueden causar. **Clindamicina** es también una excelente alternativa en el manejo de la malaria por *P. falciparum* multirresistente. **Azitromicina** en com binación con cloroquina, fosmidomicina y cotrimaxazol han entrado en estudios clínicos por su gran actividad en estudios in vitro.

TABLA 82-I.
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA MALARIA

I.1. Tratamiento oral de las 4 especies (en áreas con *P. falciparum* no resistente)

Droga de elección: Fosfato de cloroquina v.o. (Aralen, tab de 250 mg de fosfato de cloroquina, con 150 mg de base)	1g (600 mg base), en 6 h 500 mg (300 mg base), em 24 h 500 mg (300 mg base) y en 48 h 500 mg (300 mg base).
Drogas alternativas: (solo en casos de no disponer cloroquina)	Quinina v.o., pirimetamina-sulfadoxina, atovaquone-proguanil.
En *P. vivax* y *ovale* añadir primaquina fosfato. (Primaquine Phosfate-Bio Generics tab 26.3 mg. Disponible en MSP).	v.o. 30 mg base QD x 14 dias. En niños calcular a 0.6 mg de base/kg/día, vo. x 14 d

I.2. Tratamiento oral de *P. falciparum* resistente a cloroquina

Drogas de elección: Atovaquone-proguanil (Malarone, tab 250/100 mg).	2 tab Bid o 4 tab en uma toma/d x 3 d
Quinina sulfato +doxiciclina o +tetraciclina o +clindamicina	Quinina 650 mg Tid x 3 a 7 d Doxiciclina 100 mg Bid x 7 d Tetraciclina 250 mg Qid x 7 d Clindamicina 20 mg/kg en Tid x 7 d
Drogas alternativas: Mefloquina (Lariam, tab 250 mg o Mephaquin tab 250 mg)	750 mg seguido 12 h después de 500 mg
Pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar, tab 25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina)	VO. adultos 3 tab en dosis única, niños 12 años 2 tab y menores de 12 pero mayores de 5 años 1 tableta en dosis única.
Artemeter+lumefantrine (Coartem)	6 dosis en 3 días (4 tab cada dosis a 0,8,24,36,48 y 60 horas)
Artesunate (Artesun tab de 100 mg) +doxiciclina +mefloquina o + quinina	Artesunate 4 mg/kg/d x 3 d

I.3. Tratamiento de malaria complicada por *P. falciparum*, via parenteral (i.v. en infusión)

Drogas de elección: Quinina dihidroclorhidrato (Quinina-Rotex, tab 300 mg y amp 600 mg/2 mL; quinina sulfato-Rugby cap 325 mg).	Dosis de carga: 20 mg/kg IV en 5% dextrosa a goteo en 4 h. Dosis mantenimiento: 10 mg/kg cada 8 horas, en 5% dextrosa a goteo en 4 h. hasta pasar a vo.
Quinidina gluconato Cardioquinol-Ecu tab 200 mg; quinidina-Apo-Apotex tab 200 mg)	Dosis de carga: 10 mg/kg iv. en sol. salina a goteo en 2 h. Dosis mantenimiento: 0.02 mg/kg/min en infusión continua hasta pasar a VO.
Artesunate	2.4 mg/kg/dosis IV x 3 dias. Cada dosis a 0,12,24,48 y 72 h.

TABLA 82-II.
PREVENCION FARMACOLÓGICA DE LA MALARIA

II.1. Prevención para las 4 especies en áreas con *P. falciparum* no resistente

Droga de elección: Cloroquina fosfato (Aralen, tab de 250 mg de fosfato de cloroquina, CON 150 mg de base).	500 mg (300 mg base), vo. 1 vez x semana. Iniciar 2 semanas antes de ingresar al área endémica y continuar por 4 semanas después de abandonar el área.

II.2. Prevención en áreas con *P. falciparum* resistente a cloroquina

Drogas de elección: Atovaquone-proguanil (Malarone, tab 250/100 mg).	1 tab diaria vo. iniciar 2 semanas antes de ingresar al área endémica y hasta 1 semana después de abandonar el área.
Mefloquina (Lariam, tab 250 mg o Mephaquin tab 250 mg)	250 mg vo. 1 vez por semana. Iniciar 2 semanas antes de ingresar al área endémica y continuar por 4 semanas después de abandonar el área.
Doxiciclina (Vibramicina)*	100 mg diarios. Iniciar 2 días antes de ingresar al área endémica y continuar por 4 semanas después de abandonar el área.
Drogas alternativas: Primaquina fosfato	300 mg de base diarios vo. Iniciar 2 días antes de ingresar al área endémica y continuar por 3-7 días después de abandonar el área.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Adjuik, M., Babiker, A, Garner, P., et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: Meta-analysis. Lancet, 2004, 363 :9-17.

Anthony MP, et al. The global pipeline of New Medicines for the control and elimination of malaria. Malaria Journal 2012; 11 (316).

Brueckner, R.P., Ohrt, C., Baird, lK., and Milhous, W.K. 8-Aminoquinolines. In, Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery. (Rosenthal, P.J, ed.) Human Press, Totowa, NJ, 2001, pp. 123-151.

Dondorp AM. Nosten F. Artemisinin resistance in Plasmodium Falciparum malaria. N. Engl J Med 2009. 361 (5): 455-67.

Fivelman, Q.L., Butcher, G.A, Adagu, I.S., Warhurst, D.C., and Pasvol, G. Malarone treatment failure in vivo confirmation of resistance of Plasmodium falciparum isolate from Lagos, Nigeria. Malar. J., 2002, 1:1.

Giao, P.T., and de Vries, P.J. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. Clin. Pharmacokinet., 2001,40:343-373.

Gregson, A., and Plowe, C. Mechanisms of resistance of malaria parasites to antifolates. Pharmacol. Rey. 2005, 57:117-145.

Hemandez-Diaz, S., Werler, M.M., Walker, AM., and Mitchell, AA Folie acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. New Engl. J. Med., 2000, 343:1608-1614.

Johann-Liang, R., and Albrecht, R. Safety evaluations of drugs containing artemisinin derivatives for the treatment of malaria. Clin. Infect. Dis., 2003, 36:1626-1627.

Looareesuwan, S., Wilairatana, P., Glanarongran, R., et al. Atovaquone and proguanil hydrochloride followed by primaquine for treatment of Plasmodium vivax malaria in Thailand. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1999b, 93:637-640.

Newton, P.N., Angus, B.J., Chierakul, W., et al. Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria. Clin. Infeet. Dis., 2003a, 37:7-16.

Olliaro, P., and Mussano, P. Amodiaquine for treating malaria. Cochrane Database Syst. Rey., 2003, CDOOOOI6.

Stauffer, W., and Fiseher, P.R. Diagnosis and treatment of malaria in children. Clin. Infect. Dis., 2003, 37: 1340-1348.

Taylor, W.R., and White, N.J. Antimalarial drug toxicity: A review. Drug Saf., 2004, 27:25-61.

Tran, T.H., Dolecek, C., Pfam, P.M., et al. Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in Vietnam: Randomised clinical trial. Lancet, 2004, 363:18-22.

CAPÍTULO 83

DROGAS USADAS EN LA QUIMIOTERAPIA DE:

• LEISHMANIASIS
• TRIPANOSOMIASIS Y
• TOXOPLASMOSIS

Manuel Calvopiña Hinojosa.

LEISHMANIASIS Y DROGAS UTILES EN SU TRATAMIENTO

Las leishmaniasis son un complejo de enfermedades zoonóticas causadas por el protozoario intracelular obligatorio del género *Leishmania* con mas de 20 especies y subespecies que afectan tanto al hombre como a otros mamíferos (Ejm. perros, perezosos, ratas, etc.) que son los que mantienen el ciclo parasitario en la naturaleza. Son transmitidas con la picadura de vectores hembras infectadas, del género *Phlebotomus* spp. y Lutzomyia spp. Las leishmaniasis ocurren en Asia, África y en varias zonas tropicales y subtropicales de las Américas.

Las formas clínicas dependen de la especie parasitaria y de la respuesta inmune del huésped y son: cutánea (con sus variantes cutánea-difusa o anérgica, recidivans, generalizada, etc), mucocutánea o espundia y, visceral o kala-azar. Las especies parasitarias implicadas en la forma visceral son *L. donovani, L. infantum* y *L. chagasi*. Los complejos *L. mexicana* y *L. braziliensis* están comprometidas en las formas cutánea y muco-cutánea americana y, *L. trópica, L. major* y *L. aethiopica* en el Viejo Mundo. La forma cutánea-difusa (*L. aethiopica* y *L. mexicana*) se presenta con lesiones lepromatosas diseminadas en todo el cuerpo y de difícil tratamiento. En Europa, muchos de los casos de visceral están asociados a infección por VIH.

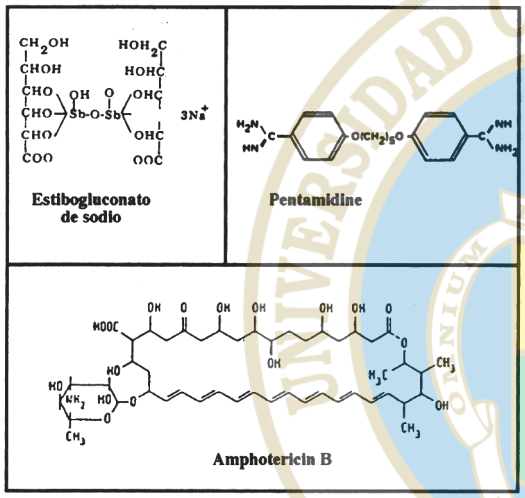
Las drogas que han venido usándose desde más de 65 años atrás son los antimoniales pentavalentes, pero existen varios reportes de disminución de la sensibilidad y resistencia por los parásitos. Las formas cutáneas simples en su mayoría son autocurables en el lapso de 6-12 meses dejando cicatrices permanentes, mientras que las formas mucocutáneas, cutáneo-difusa, recidivans y visceral necesitan de tratamiento farmacológico. Nuevos fármacos están en uso, debido a las frecuentes fallas terapéuticas y efectos adversos severos de los antimoniales, entre estos la **miltefosina, anfotericina-B** liposomal, **pentamidina**, antifúngicos como el **itraconazol, ketoconazol** e incluso la inmunoterapia con interferón gamma e interleukina-2. Miltefosina es actualmente de elección en el tratamiento de la forma visceral en la India y países vecinos, pocos estudios la refieren como efectiva en la forma cutánea y mucocutánea, dependiendo de la especie de *Leishmania*, pero no así en la forma cutáneo-difusa.

La OMS estima que lesiones cutáneas simples no deben ser tratadas con drogas sistémicas sino con

calor local o la aplicación in situ de fármacos como paromomicina sola o combinada con metilbenzetonium y/o gentamicina pero, hay que advertir que las lesiones cutáneas producidas por *L. braziliensis* pueden progresar a mucocutánea varios años después, por las metástasis que tienen estas especies.

1.1. ANTIMONIALES PENTAVALENTES

Son empleados desde 1945 en las leishmaniasis visceral, mucocutánea y cutánea. Dos son los principales pentavalentes: **estibogluconato de sodio** (**Pentostam**) y antimoniato de **meglumina** (**Glucantime**) que se presentan como sustancias pulverulentas, sin color o ligeramente amarillas, sin o con poco olor, muy solubles en el agua, insolubles en alcohol y éter. (Fig. 83.1)



83.1 Estructura química de drogas usadas para tratar la leishmaniasis.

Mecanismo de acción

Recientes estudios han demostrado que los antimoniales pentavalentes son prodrogas y, tienen que reducirse a trivalentes dentro del amastigote de Leishmania para actuar. Así también, antes se describía que los antimoniales interferían con el sistema bioenergético de los amastigotes de Leishmania, inhibiendo la glicólisis y la oxidación de los ácidos grasos. Sin embargo, ahora está clarificado que la principal acción es interfiriendo con el sistema redox tripanotion y glutation, induciendo una rápida salida de estos de la célula parasitaria y también inhibiendo ala enzima tripanotion reductasa, lo que implica una elevada producción de esta ultima en el amastigote. Las mutaciones en estos sistemas así como en el sistema de transporte de los antimoniales determina el desarrollo de resistencia.

Farmacocinética

Son administrados vía intramuscular o intravenosa, en la circulación se conjugan parcialmente con las proteínas plasmáticas. Oralmente no son activos. Se distribuyen por los tejidos y líquidos orgánicos concentrándose en hígado y bazo, son eliminados en 24 horas por el riñón y su vida media se calcula aproximadamente en 6 horas.

Farmacopatología, precauciones y contraindicaciones

Su administración exige cautela y vigilancia debido a las reacciones adversas, aunque en los últimos años su dosis se ha incrementado sin incrementar su toxicidad y estos son reversibles al terminar la terapia. Basados en el peso corporal, los niños toleran mejor que los adultos. Los efectos adversos más comunes son debilidad, mialgias y artralgias, cefalea, letargía y malestar general. Polineuropatías reversibles, dolor en el sitio de la inyección y tromboflebitis si se administra iv Los cambios electrocardiográficos son dosis-dependientes y se observa aplanamiento e inversión de la onda T y, prolongación del intervalo Q-T. Daño renal y hepatotoxicidad son raramente reportados y deben ser evaluados con las pruebas funcionales respectivas. Las reacciones alérgicas pueden aparecer en el sitio de la inyección o en forma sistémica y, eventualmente pancreatitis y shock anafiláctico así como supresión de la medula ósea con decrecimiento de los glóbulos rojos, blancos y plaquetas. No administrar durante el embarazo y a madres amamantando, aunque la cantidad excretada en la leche no constituye peligro para el lactante; igualmente en pacientes con patología cardiaca, hepática y renal.

Usos y administración

Son empleados con variable eficacia dependiendo de la forma clínica de leishmaniasis. La OMS recomienda para la forma visceral 20 mg/kg de peso (tanto en adultos y niños) por 28 días continuos, pero en pacientes VIH-positivos este debe alargarse. En lesiones mucocutáneas el tratamiento debe ser sistémico: 20 mg/kg/día por 30 días continuos para evitar recaídas, la eficacia alcanza al 85%. En lesiones dérmicas únicas y que no sean producidas por *L. braziliensis*, puede administrarse intralesional 1-3 ml (100-300 mg de Sb) con intervalos de 5 días. Pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa, en esta última inyectar lentamente (sobre los 5 minutos) y preferiblemente con aguja fina para evitar tromboflebitis, debiendo ser descontinuado inmediatamente si aparece tos, vómito o

dolor subesternal. Antimonio encapsulado en liposomas ha sido empleado satisfactoriamente en leishmaniasis visceral, siendo en esta forma captado selectivamente por el fagolisosoma donde residen las *Leishmanias* en los macrófagos infectados, disminuyendo así los efectos adversos y aumentando su eficacia.

1.2. MILTEFOSINA

Esta es una droga anticáncer, análogo del fosfolípido alkylfosfocolina, actualmente empleado contra las metástasis en cáncer de seno. Durante estudios posteriores como antiparasitario demostró actividad contra protozoos y entre ellos la *Leishmania*. Desde 1992 previo estudios *in vitro* y en animales fue aprobado en la India para el tratamiento de la forma visceral en humanos, constituyéndose hasta el momento en la droga de elección para esta forma de la enfermedad. Estudios publicados en Colombia, Guatemala y Bolivia dieron resultados no conclusivos en las formas cutáneas, con mejores resultados en las lesiones causadas por las especies *panamensis* y *guyanensis*, no así con las especies *braziliensis* y *mexicana*.

Espectro antiprotozoario

Estudios *in vitro* demostraron gran actividad anú-*Leishmania* de la miltefosina contra las dos formas parasitarias, promastigotes y las formas intracelulares de amastigotes. Como anotamos anteriormente la diferencia de eficacia en las diferentes formas clínicas, mostró también diferencias de potencia *in vitro* en las diferentes especies; así, fué mas efectiva en la especie *L. donovani* causante de la forma visceral y menos en la causante de la forma cutánea *L. major.* Aplicada en forma tópica en lesiones de ratones causadas por *L. brazilensis,* la eficacia fue menor comparada a las producidas por *L. mexicana*.

Miltefosina también ha sido empleada contra *Tripanosoma cruzi,* en cultivos, demostrando buena actividad, pero no hay estudios clínicos en esta enfermedad; es inactiva contra *Tripanosoma brucei* causante de la enfermedad del sueño en África.

Mecanismo de acción

Existen varias vías que se han propuesto para la eliminación de las *Leishmanias*, se sugiere que miltefosina altera: l) el metabolismo de los lípidos en la membrana del parásito, 2) interfiere en las señales celulares y, 3) en la biosíntesis del glucosilfosfatidilinositol. Al parecer existe una lipoproteína ATPasa (tipo P) transportadora de miltefosina al interior, la mutación en la conformación estructural de esta determina la aparición de resistencia de los parásitos a la miltefosina.

Farmacocinética

Miltefosina es fácilmente absorbida cuando es administrada por vía oral, siendo una droga lipofílica es ampliamente distribuida en todos los tejidos y órganos, incluido el SNC. La biodisponibilidad depende directamente de la dosis administrada, las concentraciones séricas alcanzan de 20 a 80 ug/mL con dosis de 50-150 mg/día con una vida media plasmática de 6-8 días. No se reportaron diferencias en los parámetros farmacocinéticas entre género y edad. Esta droga no puede ser administrada por vía iv. por tener actividad hemolítica.

Farmacopatología

Las principales quejas de los pacientes tomando miltefosina son ardor epigástrico, náusea y vómito, otros refieren diarrea; sin embargo, estos efectos adversos no son causa para descontinuar la terapia, aunque van haciéndose más severos en las últimas semanas de tratamiento, pero desaparecen cuando se descontinúa la administración. Se ha reportado también elevación en las transaminasas hepáticas y creatinina sérica. Una paciente ecuatoriana tratada con miltefosina por 21 días por leishmaniasis cutánea desarrolló eritema nodoso.

Contraindicaciones

Estrictamente contraindicada en niños menores de 2 años y embarazadas. Es altamente teratógena, antes de iniciar la administración la mujer deberá presentar una prueba negativa de embarazo y la recomendación es no embarazarse durante el tratamiento e incluso 2 meses luego de haber descontinuado miltefosina.

Usos

Es de elección en la leishmaniasis visceral del viejo mundo en dosis de 2.5 mg/kg/día, dividida en 3 dosis por 28 días continuos. En adición, esta es eficazen pacientes que no han curado con los antimoniales pentavalentes y en inmunosuprimidos. En las formas cutánea y mucocutánea también se emplea en la misma dosis, pero como hemos indicado la eficacia varía de acuerdo a la especie involucrada siendo más efectiva para *L. panamensis* y L. guyanensis y, menos para la *braziliensis* y *mexicana*. La forma clínica cutaneo-difusa o anérgica no respondió a miltefosina

que generalmente es causada por *L. mexicana* o *L. amazonensis*. Por estos antecedentes varios países han retirado de su cuadro nacional de medicamentos para las formas cutánea y mucocutáneas.

1.3. PENTAMIDINA

Pentamidina, **stilbamidina** y **promamidina** son derivados aromáticos de la diamidina, se presentan en polvo o cristales blanquecinos, sin olor y solubles en agua. La pentamidina isethionato 1.74 mg (forma inyectable) es equivalente a 1 mg de pentamidina base. La solución acuosa se deteriora rápidamente por lo que debe ser usada inmediatamente después de su preparación. (Fig. 83.1)

Farmacocinética

Luego de la administración por vía intramuscular o intravenosa, es depositada en los tejidos acumulativamente y excretada por la orina, desapareciendo rápidamente de la sangre, con una aparente vida media plasmática de 6 horas, pero puede ser detectada hasta 6 semanas después. La absorción sistémica después de inhalación es pobre, 5 a 10% de lo que se consigue con la administración sistémica, por lo tanto, los efectos adversos raramente son observados, esta última es empleada en la profilaxis de *Pneumocystis jirovecci* en pacientes portadores del VIH.

Mecanismo de acción

Esta puede actuar por varios mecanismos, incluyendo la interferencia en la formación del ADN parasitario, la transformación del folato y por inhibición del RNA y su consecuente síntesis proteínica. Además, inhibe las topoisomerasas ATP-dependientes del *P. jirovecci*.

Farmacopatología

Pentamidina es una droga tóxica y sus efectos adversos son frecuentes, muertes han sido reportadas con su uso. Es nefrotóxica y hepatotóxica alterando las pruebas funcionales correspondientes aunque estas son reversibles con la descontinuación de la droga. Puede ocurrir leucopenia, anemia y trombocitopenia, hipoglicemia que puede ser fatal si no es reconocida y tratada a tiempo, casos de pancreatitis aguda seguida de diabetes mellitus insulinodependiente han sido documentados.

La administración intravenosa muy rápida de pentamidina puede producir severa hipotensión con mareo, cefalea, vómito, taquicardia y taquipnea, La administración intramuscular causa dolor, hinchazón, formación de abscesos estériles y necrosis muscular en el sitio de inyección; la vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

Otros efectos adversos incluyen hipocalcemia, hiperkalemia, reacciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, fiebre. Síntomas gastrointestinales como náusea y vómito. Confusión, alucinaciones y arritmias cardíacas pueden observarse, tos y broncoconstricción cuando se administra por inhalación.

Usos y administración

Pentamidina es usada parenteralmente en el tratamiento de las formas visceral y mucocutánea de leishmaniasis resistentes a los antimoniales pentavalentes en dosis de 4 mg/kg tres veces a la semana por 5 semanas o más; en la forma cutánea-difusa se administra semanalmente por lo menos 4 meses. Pentamidina es empleada también en la fase temprana de la tripanosomiasis africana y, en la neumonía por *P. jirovecci,* en su profilaxis se emplea como aerosol en pacientes de alto riesgo. Pentamidina isethionato puede ser administrada en inyección intramuscular profunda o por infusión intravenosa lenta (1 hora o más) debiendo el paciente permanecer acostado.

1.4. ANFOTERICINA B

Es un antibiótico poliénico lipofílico usado extensamente en el tratamiento de las micosis sistémicas (capítulo 96). En la actualidad, tanto para las micosis sistémicas como para leishmaniasis visceral, el mas empleado es la anfotericina B asociada a lípidos (LAAMB) por sus ventajas en la administración, menos efectos adversos y dosis bajas, pero mas costoso. Desde 1977 la FDA aprobó uno de estos, el **ambisome** para el tratamiento de la forma visceral. En USA y Europa esta se ha convertido en la droga de elección, pues cura cerca del 100% de casos incluso los resistentes a los antimoniales y co-infectados con VIH. Hay que recalcar que este es menos efectivo en las formas cutánea y mucocutánea, posiblemente por sus características farmacocinéticas.

Farmacocinética

Administrada por vía intravenosa en infusión continua, se une ampliamente a las lipoproteínas plasmáticas y se distribuye en todas las cavidades serosas, atraviesa la barrera placentaria y meningoencefálica, es excretada en la orina sin cambios en semanas.

Mecanismo de acción

Es similar al mecanismo antimicótico, es decir, inhibiendo a los precursores del ergosterol, lípido abundante en la constitución de la membrana parasitaria, produciendo poros que dejan escapar iones y otros elementos de la célula.

Farmacopatología

Su utilidad es limitada por las severas y comunes reacciones adversas incluyendo anafilaxia, trombocitopenia, dolor generalizado, anemia, anorexia, daño renal, hipokalemia, disnea, broncoespasmo, hipotensión arterial y vómito. Su administración necesita de estrecha vigilancia médica. Se administra preferiblemente por vía venosa central en infusión de 1-2 mg/kg en días alternos por 14 dosis, con la adición de hidrocortisona pre-inyección para evitar las reacciones colaterales agudas.

ANFOTERICINA B ASOCIADA A LÍPIDOS

En la actualidad, la asociación de anfotericina B más lípidos (LAAMB= Lipid Associated Amphotericin B) permite que se adhiera solamente a los receptores celulares de las células infectadas, especialmente macrofagos y, así la droga es liberada intracelularmente donde los parásitos se encuentran, incrementando su eficacia como anti-leishmaniásico y disminuyendo su actividad tóxica en el huésped.

La anfotericina liposomal (AmBisome) desarrollada en un principio para micosis sistémicas, es anfotericina B incorporada dentro de liposomas formados por fosfatidilcolina, colesterol y disteroyl fosfatidilglicerol. La administración iv de esta compleja asociación alcanza altos niveles plasmáticos, corta vida media plasmática y grandes concentraciones hepáticas y esplénicas. Esta ha sido empleada en varios estudios clínicos en todo el mundo en leishmaniasis visceral resistentes, como en pacientes infectados con el VIH, con excelentes resultados. Recientes estudios sugieren la administración de 3-4 mg/kg en total de 7 dosis (1 a 5 días continuos y refuerzos a 14 y 21 días), sin efectos adversos. Se han reportado recaídas por dosis subterapéuticas y en pacientes severamente enfermos o portadores del VIH que necesitaron de un segundo curso de tratamiento con dosis más altas y por 14 días, sugiriendo que no existió resistencia. Existen otras dos formulaciones de asociaciones de la anfotericina B, una con colesterol en dispersión coloidal (**Amphocil**) y la otra con fosfatidilcolina y fosfatidil-glicerol (**Abelcet**) que se presenta en vials de 100 mg para perfusión endovenosa a razón de 5 mg/kg/día.

1.5. PAROMOMICINA O AMINOSIDINE

Paromomicina es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos (capítulo 91), pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal, usado también como amebicida luminal y para tratar criptosporidiasis, giardiasis y teniasis intestinal. Su actividad como antileishmaniásico está establecida en varias publicaciones. Clínicamente ha sido empleado en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en formulaciones tópicas al 15%, necesitándose de la administración diaria por al menos 3-4 semanas. La formulación parenteral ha demostrado gran eficacia en la forma visceral en dosis de 16-18 mg/kg/día por 7-14 días. *In vitro* y en asociación con antimoniales muestra poten-

TABLA 83-I
Drogas usadas en las Leishmaniasis

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	FORMAS FARMACÉUTICAS
Anfotericina B liposomal (AmBisome)	IV. 3-4 mg/kg por 5-6 dosis en 10 días	Fcos 10 ml (10 mg Sb/ml)
Antimoniato de meglumine (Glucantime)*	IM o IV. 20 mg de sal/kg/día por 20-30 dosis.	Amp. 405 mg de sal/5 mL En Ecuador, el MSP lo distribuye gratuitamente.
Miltefosina (Impavido)*	VO. 2.5 mg/kg en Tid x 28 d	Cap. 50 mg En Ecuador, el MSP lo distribuye gratuitamente o Rp en Medicamenta S.A.
Estibogluconato de sodio (Pentostam)	IM o IV. 20 mg de sal/kg/día por 20-30 dosis.	Fcos de 10 ml con 100 mg de sal/ml
Pentamidine (Pentam 300)	IM o IV 4 mg/Kg 3 veces x semana por 5 semanas.	Amp. 300 mg/5 ml

ciación contra *L. mexicana*, pero in vivo el efecto fue menos marcado. Su asociación con metil-benzetonium mejora la tasa de curación en las formas cutáneas, aplicados tópicamente.

2. TRATAMIENTO DE LA TRIPANOSOMIASIS

Estas son enfermedades zoonóticas que representan un problema en la salud pública con gran impacto económico en los países afectados. Producidas por parásitos protozarios flagelados sanguíneos de la familia *Tripanosomatidae*. *Tripanosoma cruzi* causa la "enfermedad de Chagas" o tripanosomiasis americana que afecta desde el sur de los EE UU hasta Argentina y Chile en el continente americano, siendo transmitido por insectos triatominos o "chinchorros". Mientras que *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* producen la "enfermedad del sueño" o tripanosomiasis africana en África y son transmitidos por las moscas *glossina* sp. o tsé-tsé. Estos parásitos aunque morfológicamente parecidos y pertenecientes a la misma familia causan patologías diferentes y con susceptibilidad distinta a las drogas.

Se estima que 18 a 20 millones de latinoamericanos están infectados con *T. cruzi*, el 20-30% de estos desarrollarán síntomas clínicos en el estado crónico de la infección con graves miocardiopatías, mega-colon y megaesófago. La transmisión vectorial es seguida por transfusiones sanguíneas, ocurre también infección congénita y por transplante de órganos. Las reactivaciones son comunes en pacientes inmunosuprimidos después de tratamientos con corticoides, transplante de órganos, cáncer y co-infección con VIH.

En la **enfermedad de Chagas** los nitrofuranos como el **nifurtimox** y un nitroimidazol como el **benznidazol**, son las únicas drogas, desde hace mucho tiempo, usadas para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*. Su eficacia es generalmente insatisfactoria y depende del tipo de paciente, de la fase de la enfermedad y de la especie parasitaria. En la fase aguda e indeterminada alcanzan a curar el 60 a 80% de casos, su administración en la fase crónica tardía es controversial. La OMS si recomienda tratar los casos en fase crónica 'temprana, definiéndose como los casos con menos de 10 años de evolución infecciosa. Hay que advertir que los daños anatómicos causados por los parásitos no son reparados por las drogas y se necesita de administración prolongada. El grado de eficacia como de toxicidad son comparables con ambas drogas. No hay estudios recientes usando **alopurinol**, **alopurinol riboside** e **itraconazole** debido posiblemente a resultados dispares encontrados al inicio.

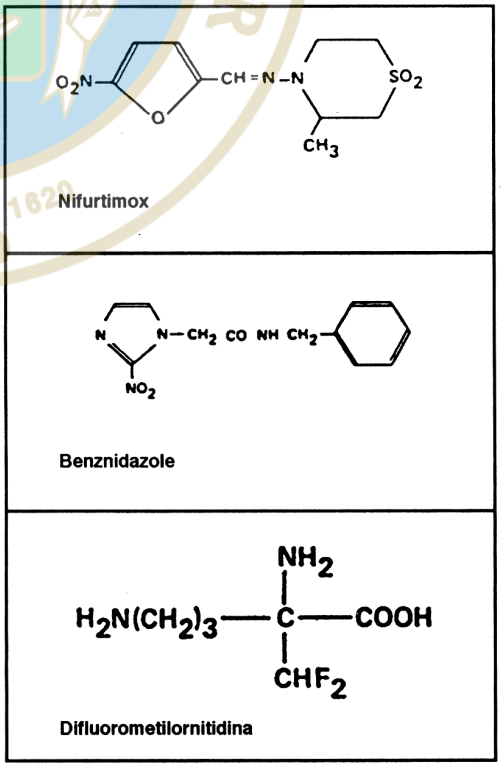
Las drogas empleadas en la **tripanosomiasis africana** son la **pentamidina** y la **suramina** que son efectivas en la fase aguda o hemolinfática de la enfermedad. Pentamidina es la droga estándar para *T. brucei gambiense* y *suramina* para *T. brucei rhodesiense*. Mientras que en el estado meningoencefálico o tardío estas no penetran bien la barrera hematoencefálica y las combinaciones con **melarsoprol** y **eflornithine** deben realizarse. Melarsoprol es altamente tóxico y puede causar la muerte en el 2 a 10% por encefalopatía reactiva a la muerte de los parásitos en el SNC. La resistencia a estos compuestos es cada vez mayor.

2.1. NIFURTIMOX (Lampit)

Es un derivado del nitrofurano. Se presenta como polvo blanco y soluble en el agua. La estructura química del nifurtimox consta en la fig. 83.2.

Efectos farmacológicos

En laboratorio en concentraciones de 1-10 mM es tripanocida tanto para las formas tripanomastigotes como para amastigotes de T. cruzi, o sea que actúa sobre las formas extra e intracelulares, pero en la práctica no erradica los amastigotes de los tejidos en la fase crónica de la enfermedad.



83.2 Fórmulas de drogas útiles para tripanosomiasis

Mecanismo de acción

Actúa generarando productos reactivos fuertemente oxidantes: superóxidos, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos, frente a los cuales los *Trypanosomas* carecen de defensas. Estos resultan en daño celular de la membrana parasitaria, inactivación enzimática, daño del ADN y mutagénesis, que ha sido demostrada también en las células humanas.

Farmacocinética

Nifurtimox se absorbe bien del tracto gastrointestinal con picos plasmáticos a las 3.5 horas de ingerido. Circula en forma libre en el plasma en bajas concentraciones, se distribuye por todos los tejidos y líquidos corporales. Pasa al LCR y la placenta. Es biotransformado rápidamente en el hígado por efecto del primer paso y se elimina en pequeña cantidad (0.5%) por la orina como sustancia activa, su vida media de eliminación es de 3 horas.

Farmacopatología

Los efectos adversos son comunes e incluyen molestias gastrointestinales: anorexia con pérdida de peso, dolor abdominal, náusea y vómito, que pueden disminuirse con la administración de sustancias alcalinas o alimentos. Efectos en el SNC como: insomnio, cefalea, mareo, excitación, delirio, psicosis y convulsiones han sido reportados, así como también neuropatías periféricas incluyendo parestesias, polineuritis, mialgia y debilidad, estas últimas disminuyen si se administran conjuntamente vitaminas B1 y B6. Reacciones de hipersensibilidad tales como dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxia. Depresión medular con leucopenia y trombocitopenia. Alteraciones en el espermatograma con deformación y disminución del número de espermatozoides. Un incremento en las aberraciones cromosómicas ha sido observado en niños que reciben nifurtimox.

Usos y administración

El nifurtimox tiene un aceptable índice terapéutico y una buena eficacia clínica en el tratamiento de la forma aguda de la enfermedad de Chagas. No existen reales evidencias que tenga la misma eficacia en la forma crónica, en sus localizaciones cardíaca, esofágica o intestinal. Tampoco revierten las lesiones tisulares crónicas. Su eficacia es mayor en las especies de *T. cruzi* encontradas en el cono sur. Nifurtimox tiene además actividad contra *T. brucei gambiense*, responsable de la enfermedad del sueño en África del oeste.

La duración del tratamiento según la OMS es de 60-90 días, pero otros consideran hasta 120 días. La dosis diaria recomendada por la OMS es 10 mg/kg de peso corporal dividida en tres tomas para adultos, y 15-20 mg/kg/día en cuatro dosis divididas para niños, pudiendo usarse hasta 25 mg/kg en casos de meningoencefalitis aguda por *T. cruzi*. Los esquemas suelen variar de conformidad con la forma clínica de la enfermedad y con los autores, consiguiendo tasas de curaciones del 80% en la fase aguda e inferiores en la crónica.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Administrado con alcohol induce reacciones tipo disulfirán, potencia el efecto de los digitálicos. No está indicado en el embarazo y en niños menores de 2 años. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los nitrofuranos, con problemas neurosiquiátricos, hepáticos y renales.

2.2. BENZNIDAZOL (Rochagan y Radanil)

Este es un derivado 2-5-nitroimidazol y es empleado ampliamente en América Central y la parte norte de América del Sur para tratar especialmente la fase aguda de la enfermedad de Chagas.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción parece estar relacionado con la interferencia en la síntesis de macromoléculas vía unión covalente u otros tipos de interacción entre nitrorreducción y varios componentes intracelulares tales como ADN, lípidos y proteínas.

Farmacocinética

Benznidazol es absorbido casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal, los picos de concentración plasmática (2.54 mg/mL) se obtienen luego de 3-4 horas de una única administración oral de 100 mg. El 44% se une a las proteínas plasmáticas y se elimina vía renal. La vida media de eliminación va desde 10.5 a 13.6 (media de 12) horas.

Farmacopatología

Náusea, vómito, dolor abdominal, polineuropatía periférica y severas reacciones dérmicas que inclu-

yen rash, exantemas y dermatitis exfoliativa, así como también púrpura trombocitopénica y discrasias sanguíneas han sido reportadas luego de la administración oral de benznidazole siendo estos frecuentes y muchos de los cuales son severos que obligan el abandono del tratamiento. Parestesias o síntomas de polineuritis periférica son efectos dosis-dependientes. Con menor frecuencia pero con consecuencias graves se presenta leucopenia y agranulocitosis que, si son severas, obligan a suspender definitivamente el tratamiento.

Interacciones y contraindicaciones

Los pacientes deben abstenerse de ingerir alcohol durante el tratamiento. La administración de benznidazol a niños chagásicos induce daño cromosómico en los linfocitos periféricos, por ello está absolutamente contraindicado en embarazadas y niños menores de 2 años. En conejos, el benznidazol se ha relacionado con la producción de linfomas. En pacientes con insuficiencia hepática, renal o alteraciones hematológicas, el tratamiento debe llevarse bajo estrecha vigilancia médica, se aconseja realizar recuentos de glóbulos blancos en forma periódica a lo largo del tratamiento.

Usos y administración

Benznidazol tiene actividad anti-*T. cruzi* Es mejor tolerado por los niños que por los adultos. La eficacia terapéutica es similar a nifurtimox tanto en la fase aguda como en la crónica.

Existen varios esquemas en la administración de benznidazol en la enfermedad de Chagas, pero el recomendado por la OMS es: vía oral, a una dosis de 5-10 mg/kg de peso diariamente, dividida en dos tomas por 60 a 120 días. En niños se calcula a 10 mg/kg de peso por el mismo periodo de tiempo. Cursos de 30-60 días han sido usados en el tratamiento de infecciones congénitas (Ver tabla 83-II).

2.3. EFLORNITHINE

Es un difluoromethyl análogo del ornithine, inicialmente desarrollado como droga anticáncer, preparado por síntesis química, polvo cristalino, de color blanco, sin olor, soluble en etanol y metanol, pero insoluble en cloroformo, hexano y tolueno; es estable y puede mantenerse a temperatura ambiente. Aprobada desde 1990 por la FDA para el tratamiento de la "enfermedad del sueño" producida por *T. b. gambiense*, al momento es la única alternativa en el tratamiento de la fase crónica de la tripanosomiasis africana. Es empleada también contra *Pneumocistis jirovecci* y en terapia neoplásica, no tiene actividad terapéutica contra *T. cruzi*.

Efectos farmacológicos

Los mecanismos bioquímicos y moleculares del eflornithine son complejos y pobremente comprendidos. Inhibe irreversiblemente la enzima ornithine decarboxilasa tanto en mamíferos como en los *Trypanosomas*, interrumpiendo así la sintesis de poliaminas (pütrescine, espermidina) requeridas para la división y diferenciación celular.

Farmacocinética

Luego de su administración oral es rápido pero incompletamente absorbido, su biodisponibilidad se acerca al 54%, los niveles plasmáticos más altos se alcanzan luego de 4-6 horas. La vida media plasmática es de 3-4 horas. Esta no se une a las proteínas plasmáticas y alcanza concentraciones terapéuticas útiles en el líquido cerebroespinal. Más del 80% es eliminado por el riñon sin cambios. Los niños eliminan más rápidamente la droga necesitando de dosis más altas y

TABLA 83-II
Drogas usadas en la enfermedad de Chagas

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	FORMAS FARMACÉUTICAS
Benznidazol (Rochagan y Radanil)	Or. 5-10 mg/kg en Bid x 60-120 d niños: 15-20mg/Kg en Bid 60-90 d.	Tab. 100 mg Se puede conseguir desde Argentina o Brasil.
Nifurtimox (Lampit)*	Or. 10 mg/kg en Tid x 60-120 d niños: 10-20 mg/K kg en Qid x 60-90 d.	Tab. 120 mg En Ecuador, el MSP lo distribuye a nivel central y en los Dptos de Epidemiología de las provincias endémicas.

* Se consigue en Ecuador

preferiblemente empleando la vía intravenosa. No existe información si este cruza la placenta o la leche materna.

Farmacopatología

Entre los efectos adversos más comunes están: anemia, diarrea y leücopenia. Pueden ocurrir convulsiones con las primeras administraciones. Menos comunes son tromboeitopenia, alopecia, vómito, dolor abdominal, mareo, fiebre, anorexia y cefalea. No está indicado en embarazadas. No se han reportado interacciones con otras drogas.

Usos y administración

Eflornithine está indicado en las formas cerebrales de la tripanosomiasis africana causada por T. b. gambiense, ha demostrado ser efectivo en formas recidivantes a otras drogas. La posología recomendada en adultos es 100 mg/kg cada 6 horas por 14-21 días por vía intravenosa, curando más del 60% de pacientes agudamente enfermos. Si es administrada por vía oral las recaídas son mayores (15%) que por la vía anterior (5%). En la tripanosomiasis africana causada por *T. b. rhodesiense* ha demostrado ser poco efectivo si no es combinado o seguido por otro tripanocida como suramina. Bajo el nombre comercial de **Vaniqa** se vende eflornitina en crema para tratar la hipertricosis facial.

2.4. SURAMINA

Suramina sódica es usada en las fases tempranas de la tripanosomiasis africana, pero no tiene ningún efecto en la enfermedad de Chagas. Es macrofilaricida contra la filaría *Onchocerca volvulus*, sin embargo, su toxicidad ha limitado su uso en esta última.

Farmacocinética

Después de la absorción oral, el 99.7% se une a las proteínas plasmáticas, bajas concentraciones son mantenidas en el plasma por meses. La forma libre se elimina por la orina, la penetración al líquido cerebroespinal es pobre.

Farmacopatología

Suramina debe ser administrada bajo estrecha vigilancia médica y laboratorial e interrumpir si aparecen síntomas de toxicidad especialmente renal. Puede aparecer náusea, vómito, shock y pérdida de la conciencia, albuminuria, hematuria, dolor abdominal y reacciones alérgicas como urticaria y prurito; fiebre, erupciones de la piel, parestesias, hiperestesias, elevación de las enzimas hepáticas, fotofobia y lagrimación pueden ocurrir tardíamente. Agranulocitosis y anemia hemolítica son raras.

Usos y administración

Suramina se emplea en la fase hemolinfática de la tripanosomiasis africana. Se administra por vía intravenosa lenta a dosis de 5 mg/kg en el primer día, 10 mg/kg en los días 3 y 4, luego 20 mg/kg en los días 5, 11, 17, 23 y 30.

2.5. MELARSOPROL

Es un arsenical derivado del dimercaptopropanol y empleado en el tratamiento de la tripanosomiasis africana, con poca actividad contra T. cruzi. Es insoluble en el agua.

Efectos farmacológicos

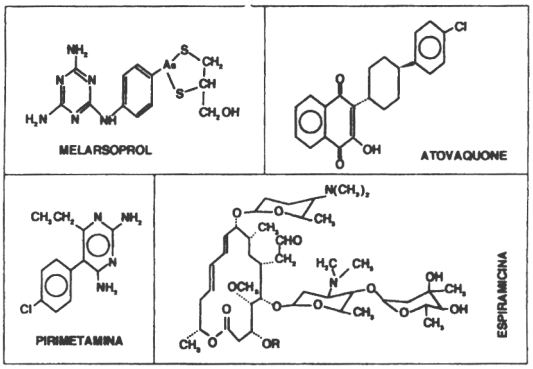
Melarsoprol es un potente inhibidor de varias enzimas entre ellas la piruvato kinasa, inhibiendo el metabolismo de la glicólisis de los parásitos. Concentraciones de 0.5 a 10 mM causa lisis en los trypanosomas susceptibles *in vitro*.

Farmacocinética

Administrado por vía intravenosa alcanza rápidamente concentraciones plasmáticas y en el líquido cerebroespinal útiles para ejercer efecto tripanocida. Su excreción es rápida, entre el 70 y 80% aparece en las heces.

Farmacopatología, precauciones y contraindicaciones

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, vómito y dolor abdominal. Siendo un tripanocida cerebral, los efectos secundarios a su administración son severos especialmente si la parasitemia es alta causando encefalopatía que incluye convulsiones, edema cerebral y coma, acompañado de reacciones febriles. Estas reacciones son debidas a la respuesta inflamatoria en el tejido cerebral por la muerte de los parásitos más que a directa toxicidad de la droga. La administración concomitante de prednisolona reduce estos efectos secundarios. Hipertensión, miocarditis, albuminuria y alteraciones en la función hepática pueden también presentarse.



83.3 Estructura química de drogas antitoxoplasma.

Melarsoprol debe ser administrado en un hospital bajo vigilancia médica y la dosis de inicio preferiblemente disminuida y dependiendo de la condición del paciente. No está indicada en pacientes con lepra pues precipita el eritema nodosum así como también en pacientes con deficiencia de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato dehidrogenasa por la reacción hemolítica que causa.

Usos e indicaciones

Se emplea en las 2 formas clínicas (hemolinfatíca y meningoencefalitis) de las tripanosomiasis africanas, aunque su eficacia no es total y requiere de otro curso de tratamiento. Se administra vía intravenosa lentamente a dosis de 3.6 mg/kg de melarsoprol diariamente por 3 a 4 días con un intervalo de 8 días y un tercer curso después de 15 días.

3. TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS

La toxoplasmosis es una zoonosis cosmopolita causada por el protozoo intraeelular *Toxoplasma gondii*. El riesgo de toxoplasmosis congénita no existe o es mínimo en recién nacidos de madres que ya sufrieron infección pasada, más del 80% de mujeres tienen altos niveles de anticuerpos (IgG) anti-*Toxoplasma* antes del embarazo. Pero, si la infección ocurre durante el embarazo es serio y, más si está es en el primer trimestre, por el riesgo de transmisión vertical que puede conducir a muerte fetal y toxoplasmosis congénita con secuelas como: hidrocefalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, retardo mental, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis. La infección en embarazadas es usualmente asintomática, por lo que programas de screening de anticuerpos (IgM e IgA) deben ser realizados en todas las embarazadas para detectar infecciones agudas.

La quimioterapia en la toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes es controvertida pero, siempre debe ser tratada en inmunosuprimidos (VIH-positivos, cáncer, drogas citotóxicas y esteroides), así como también la forma ocular, en embarazadas y en recién nacidos infectados. En pacientes inmunosuprimidos la reactivación de formas latentes parasitarias (bradizoitos) puede conducir a severas complicaciones de encefalitis, miocarditis y neumonitis que puede ser fatal sino es reconocida pronto y tratada adecuadamente.

La posología y drogas a emplearse están de acuerdo a cada forma clínica y tipo de paciente. En la infección aguda, la combinación **pirimetamina sulfadiazina** es de primera elección (siempre añadir ácido folínico 15-25 mg diarios), pero no todos los pacientes completan el ciclo de tratamiento por los efectos adversos de la sulfa, entonces, la clindamicina puede ser añadida sin perder eficacia el tratamiento. Varios otros regímenes combinan azitromicina, claritromicina, atovaquone o dapsona ya sea con trimetoprim-sulfametoxazol o pirimetamina, son menos tóxicos pero también menos efectivos que la asociación de elección. **Trimetrexato** está indicado en casos especiales. Atovaquone que es efectivo como antimalárico y en neumocistosis por *P. jirovecci,* es usado en el tratamiento y prevención de la toxoplasmosis en pacientes con SIDA.

Espiramicina, que tiene la capacidad de concentrarse en la placenta y no es teratogénico, es empleado en las infecciones agudas en embarazadas con la finalidad de prevenir la transmisión al feto. Pero, si se demuestra ya infección fetal, la combinación pirimetamina-sulfadiazina mas ácido folínico debe ser administrada a la madre (sólo a partir de la 12 o 14 semanas de embarazo por la potencial teratogenicidad de la pirimetamina). El recién nacido infectado deberá recibir esta misma combinación hasta por 1 año.

3.1. PIRIMETAMINA

Es una diaminopirimidina que actúa inhibiendo a la dihidrofolato reductasa, enzima indispensable en la formación del ácido fólico, e indirectamente en la formación de ácidos nucleicos parasitarios. Se presenta como polvo blanco cristalino e insoluble en el agua, su estructura química consta en la figura 83.3.

Farmacocinética

Pirimetamina es absorbida casi completamente en el tracto gastrointestinal y concentraciones plas-

máticas más altas (200 ng/ml) aparecen luego de 2-6 horas. Entre el 80-90% se une a las proteínas plasmáticas, la vida media plasmática es de 4 horas. Se concentra principalmente en los riñones, pulmones, hígado y bazo. Es metabolizada en el hígado y eliminada vía renal. Atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica y es detectada en la leche materna.

Farmacopatología

La administración prolongada de pirimetamina puede causar depresión de la hematopoyesis debido a la interferencia en el metabolismo del ácido fólico, molestias gastrointestinales como glositis atrófica, dolor abdominal y vómito; efectos hematológicos como anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia; efectos en el SNC incluyen cefalea, mareo e insomnio. Reacciones agudas de hipersensibilidad y alergias cutáneas han sido observadas.

En combinación con sulfonamidas, reacciones severas y a veces fatales se conocen, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, agranulocitosis y hepatitis tóxica. Sobredosis de pirimetamina causan molestias gastrointestinales, estimulación del SNC con vómito, excitabilidad y convulsiones. La muerte puede sobrevenir por falla respiratoria y colapso circulatorio, el tratamiento es sintomático.

Precauciones y contraindicaciones

Pirimetamina está contraindicada en embarazadas al menos durante el primer trimestre por tener efectos teratogénicos que han sido demostrados en animales, igualmente en individuos hipersensibles a esta droga. En tratamientos prolongados especialmente en embarazadas y niños se debe asociar ácido fólico o folinato calcico 5-10 mg diarios para evitar los efectos por la deficiencia de este, además realizar chequeos de contaje globular semanal por el efecto depresivo que causa en la médula ósea especialmente si está asociada a sulfas. La administración a pacientes con función disminuida renal o hepática y en pacientes con convulsiones debe ser vigilada de cerca.

Interacciones medicamentosas

La administración conjunta con lorazepam parece causar hepatotoxicidad. Estudios in vitro y en animales sugieren que el zidovudine puede reducir la efectividad de la pirimetamina en el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica, al mismo tiempo que se aumenta la vida media plasmática del primero.

Usos y administración

En unión con sulfonamidas (capítulo 101) su poder antiparasitario se potencializa. Con sulfadiazina en el tratamiento y profilaxis de la toxoplasmosis (ver tabla 83.III), la terapia puede continuarse por más de 6 semanas en pacientes inmunosuprimidos y por 6 meses a 1 año en infantes con toxoplasmosis congénita. Pirimetamina más dapsona (**maloprim**) es empleado en la profilaxis de malaria, aunque severos casos de agranulocitosis y hasta muertes han sido reportados con esta asociación. (Capítulo 82).

3.2. SULFADIAZINA

Esta es una sulfonamida que junto al sulfisoxazol son absorbidas y excretadas rápidamente. La concentración plasmática pico de la sulfadiazina se alcanza en 3 a 6 horas, cerca del 55% se transporta ligada a las proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones terapéuticas en LCR dentro de las 4 horas de una dosis oral única de 60 mg/kg. Se elimina rápidamente por vía renal (ya se detecta en la orina 30 minutos luego de la ingestión) ya sea en forma acetilada o libre, esta eliminación puede durar hasta por 3 días. Se debe recomendar la toma de abundantes líquidos para disminuir el riesgo de cristaluria. (Para mas información revisar el capítulo de sulfonamidas).

3.3. ESPIRAMICINA

Espiramicina es un antibiótico macrólido muy parecido a la eritromicina, producido por ciertas cepas de *Streptomyces ambofaciens*. Es un polvo blanco o ligeramente amarillo, poco soluble en agua pero muy soluble en acetona, alcohol y metilalcohol.

Farmacocinética

Administrado por vía oral es incompletamente absorbido y se distribuye en casi todos los tejidos. Su absorción no es afectada por los alimentos permaneciendo por largo tiempo pero, la difusión al líquido cerebroespinal no es apreciable, mientras que se concentra en la placenta, previniendo así la transmisión al feto. Luego de 1.5 a 3 horas alcanza las concentraciones plasmáticas más altas (3 mg/ml). Su vida media plasmática es de 8 horas. Espiramicina es metabolizada en el hígado a metabolitos activos y eliminada por la bilis, 10% se elimina por la orina. Se encuentra también en la leche materna.

Farmacopatología

Así como la eritromicina, los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (diarrea, ardor epigástrico, náusea y vómito). Reacciones dérmicas de hipersensibilidad también han sido observadas.

Usos y administración

Empleada para el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas susceptibles, así como también en infecciones por protozoos: toxoplasmosis y criptoporidiosis. Como la pirimetamina no puede ser empleada en el primer trimestre del embarazo se prescribe espiramicina, aunque reduce el riesgo de transmisión congénita, no previene la toxoplasmosis cefálica en el feto ya infectado por la baja difusión al espacio cerebroespinal y tampoco previene la encefalitis en individuos inmunodeficientes. Después del primer trimestre, pirimetamina más sulfadiazina y ácido fólico deben ser administrados con cursos alternados de espiramicina hasta el parto.

Espiramicina es administrada tanto por la boca como por vía rectal o intravenosa. La dosis usual es 2-3g diariamente en dos dosis divididas por 3-4 semanas. En niños se calcula a 50 mg/kg/día, dividida en dos o tres dosis.

3.4. ATOVAQUONE

Atovaquone es un derivado sintético de la hidroxinaptoquinona, cuya descripción se hace en el capítulo 82.

TABLA 83-III
Drogas usadas en la toxoplasmosis

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS	FORMAS FARMACÉUTICAS
Atovaquone (Mepron) mas proguanil (Malarone)	Or. 750 mg Tid x 21 d.	Tab. 250 y 500 mg
Espiramicina (Rovamicina)	Or. 2-3 g/d en Tid x 2-4 sem. niños: 50 mg/kg/d en Tid	Tab. 250 y 500 mg Susp. 125-250 mg/5 mL
Pirimetamina (Daraprim) más sulfadiazina	Or. 50-200 mg x 1-2 d.	Tab. 50 mg
	Or. 250-1000 mg c/6 h x 1-2 d	Tab. 0.5 y 1.0 g
después:		
Pirimetamina más sulfadiazina	Or. 25-50 mg/día	Tab. 50 mg
	Or. 125-500 mg c/6 h x 2-4 sem.	Tab. 0.5 y 1.0 g

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Armijos RX, Wiegel MM, Calvopiña M. et al. Safety, immunogenecity, and efficacy of an autoclaved Leishmania amazonensis vaccine plus BCG adjuvant against New World cutaneous leishmaniasis. Vaccine 22:1320-1326, 2004.

Armijos RX, Weigel MM, Calvopiña M. et al. Comparison of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. Acta trópica 91:153-160, 2004.

Calvopiña Manuel, et al. Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. International Journal of Dermatology 43:659-663, 2004.

Calvopiña Manuel, Rodrigo X. Armijos and Yoshihisa Hashiguchi. Epidemiology of Leishmaniasis in Ecuador: Current Status of Knowledge - A Review. Memorias Instituto Oswaldo Cruz 99(7):663-672, 2004.

Calvopiña Manuel, Gómez EA, Sindermann H, Hashiguchi Y. Relapse of New World difusse cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Leishmania) mexicana after miltefosine treatment. American journal of tropical medicine and hygiene 75(6): 1074-1077, 2006.

Barroso PA, Marco JD, Calvopiña M, Kato H, Korenaga M, Hashiguchi Y. A trial of immunotherapy against Leishmania amazonensis infection in vitro and in vivo with Z-100, a polysaccharide obtained

from Mycobacterium tuberculosis, alone or combined with meglumine antimoniate. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 59:1123-1129, 2007.

CONVIT, J. et al. Immunotherapy versus chemotherapy and localized cutaneous leishmaniasis. Lancet, 1: 401-405; 1987.

Croft, S.L., and Coombs, G.H. Leishmaniasis: Current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends. Parasitol, 2003, 79:502-508.

DAVIDSON, R.N., Di MARTINO, L., GRADONI L. et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). Clinical Infectious Diseases, 22: 938-943; 1996.

Montoya, J.G., and Liesenfield, O. Toxoplasmosis. Lancet, 2004, 565:1965-1976.

PEDROL, E. et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: Eficacy of an intermitent maintenance therapy. AIDS, 4: 511-517; 1990.

Pérez-Victoria F.J., Gamarro, F., Ouellette, M., and Castanys, S. Functional cloning of the miltefosine transponer: A novel P-type phospholipid translocase from leishmania involved in drug resistance. J, Biol. Chem., 2003, 278:49965-49971.

PHILLIPS M.A. and STANLEY S.L. Jr. Chemotherapy of protozoal infections: amebiasis, giardiasis, trichomoniasis, trypanosomiasis, leishmaniasis, and other protozoal infections In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Twelve Edition), chapter 40, pp. 987-1026. McGraw-Hill, New York, 2006.

Soto, J., Arana, B.A., Toledo, J., et al. Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. Clin. Infect. Dis., 2004, 38:1266-1272.

Urbina, J.A., and Docampo, R. Specific chemotherapy of Chagas' disease: Controversies and advances. Trends Parasitol. 79:495-501. 2003.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 84

QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTIASIS

Manuel Calvopiña Hinojosa.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por helmintos están distribuidas umversalmente pero son más frecuentes en países en vías de desarrollo y especialmente en las zonas rurales y urbano marginales, debido a muchos factores desde la poca educación en medidas higiénicas hasta la falta de infraestructura sanitaria. En estas regiones el 60 a 80% de la población está infectada y principalmente los niños. Las infecciones con más de un parásito son comunes y pueden presentarse junto con protozoos indicando que el tratamiento debe utilizar más de una droga.

En las últimas décadas, el desarrollo de compuestos con amplio espectro anti-helmíntico, seguras y a bajo costo han sido introducidas en el mercado, ahí están el albendazol, la ivermectina, la nitazoxanida, la tribendimidina, etc, que se usan para la distribución masiva en las comunidades y poblaciones mas afectadas. La ivermectina para la eliminación de las filariasis linfáticas y oncocercosis, el praziquantel para el control de la esquistosomiasis.

Desde el punto de vista farmacológico, se dispone de drogas para tratar helmintiasis de ubicación intestinal como la tribendimidina, otras para afectar helmintos sistémicamente como es el caso de metrifonato y, algunas tipo albendazol que tiene acción mixta, intra y extraintestinal. Pero, la clasificación parasitológica (Tabla 84-1) es válida para fines terapéuticos, en las clases nematoda, cestoda y trematoda, pues la mayoría de drogas son específicas de clase, aunque existen otras que afectan dos o más clases por ejemplo, el praziquantel.

Los compuestos anti-helmínticos pueden actuar en el lumen intestinal expuslsando a los parásitos vivos denominándose ***vermífugos*** *(ejm piperazina y pirantel) o pueden matarlos ya sea dentro del intestino o en los tejidos a los que se les denomina* ***vermicidas*** *(ejm albendazol), estos últimos pueden matar a las larvas y huevos llamándose* ***larvicidas*** *y* ***ovicidas****, respectivamente.*

De hecho, las parasitosis extraintestinales como la cisticercosis (localizada en cerebro u otros tejidos), hidatidosis (localizada principalmente en hígado), oncocercosis (en piel y ojos) necesitan de drogas que se absorban en el tracto gastrointestinal y lleguen a los tejidos afectados, es decir con acción sistémica.

Hay que advertir la existencia de resistencia de ciertos helmintos a drogas como los benzimidazoles e

TABLA 84-I.
Clasificación parasitológica de los helmintos.

I. NEMATODA:

Intestinales:
- *Ascaris lumbricoides*
- *Trichuris trichiura*
- *Enterobius vermicularis*
- *Uncinarias*
- *Strongyloides stercoralis*
- *Anisakis spp*
- *Capillaria intestinales*
- *Trichostrongylus*
- *Angiostrongylus costarricenses*
- *Capillaria intestinalis*

Extraintestinales:
- *Filarias: Wuchereira, Brugia, Mansonella y Onchocerca.*
- *Trichinella spiralis*
- *Toxocara canis y T. catis*
- *Dracunculus medinensis*
- *Lagoch ¿lascaris minor*
- *Capillaria philippinensis*
- *Angiostrongylus cantonensis*
- *Gnathostoma spinigerum*

II. CESTODA:

Intestinales:
- *Taenia solium*
- *Taenia saginata*
- *Hymenolepis nana y diminuta*
- *Dyphilidum caninum*
- *Diphylobotrium latum*
- *Diplogonoporus granáis*

Extraintestinales:
- *Echinococcus spp*
- *Spirometra*
- *Cisticercusce Huiosa*

III. TREMATODA

Intestinales:
- *Fasciolopsis buski*
- *Heterophyes heterophyes*
- *Metagonimus yokogawai*

Hepáticos:
- *Fasciola hepática*
- *Clonorchis sinensis*
- *Opistorchis spp*
- *Dicrocoelium dendriticum*
- *Amphimerus spp.*

Pulmonares:

Paragonimus spp

Sanguíneos:

Schistosoma spp

ivermectina en veterinaria, debido a la distribución masiva y por décadas, y en humanos se ha observado disminución de la eficacia luego de 6-8 años de distribución masiva anual del mebendazol.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIHELMINTOS

I. De acuerdo a su estructura química:
Benzimidazoles: albendazol, mebendazol, tiabendazol, flubendazol, triclabendazol.
Pamoatos: pirantel, oxantel, pirvinio.
Carbamazinas: dietilcarbamazina y piperazina.
Pirazinisoquinolinas: praziquantel.
Nitrotiazoles: niridazol, nitazoxanida y niclosamida
Avermectinas: ivermectina.
Tetramizol: levamisol.
Órgano-fosforados: metrifonato, oxamniquina.
Antibióticos: paromomicina, doxiciclina.
Otros: tribendimidina, quinacrina, befenio.

II. De acuerdo a la clase de helmintos que afectan:

NEMATODA: benzimidazoles, pamoatos, carbamazinas, nitazoxanida, ivermectina, levamisol.

CESTODA: praziquantel, niclosamida, albendazol, nitazoxanida.

TREMATODA: praziquantel, triclabendazol, nitazoxanida, niridazol.

1. BENZIMIDAZOLES

Estos (albendazol, mebendazol, flubendazol y tiabendazol) son considerados antihelmínticos de amplio espectro pues son útiles en la mayoría de nematodos intestinales y extraintestinales, además en cestodos como las teniasis-cisticercosis e hidatidosis. Hay que anotar que el triclabendazol es droga de elección en faciolasis y paragonimiasis. En general las propiedades farmacológicas de estos 4 benzimidazoles son parecidas con variaciones más cuantitativas que cualitativas. Por ejemplo, tiabendazol es mucho más tóxico y por ello su prescripción es ahora limitada; albendazol tiene vida media más prolongada y se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal que mebendazol, por esto, se lo prefiere para tratar parasitosis extraintestinales.

Mecanismo de acción

Estos compuestos inhiben la polimerización de los microtúbulos en la estructura parasitaria uniéndose a su β-tubulina. Además, inducen cambios bioquímicos en los parásitos adultos y larvas que incluyen inhibición de la enzima fumarato reductasa a nivel mitocondrial, reducen el transporte de glucosa e inhiben la fosforilación oxidativa.

Farmacocinética

Luego de la ingestión oral, **tiabendazol** es absorbido rápidamente y sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una hora, la mayor parte se excreta en la orina dentro de las siguientes 24 horas.

En contraste, **mebendazol** es pobremente absorbido con concentraciones plasmáticas bajas, con alta destrucción por efecto de primer paso en el hígado, su biodisponibilidad es apenas del 22%; si administramos cimetidina conjuntamente se elevan sus niveles plasmáticos probablemente por inhibición del efecto de primer paso. Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, es extensamente metabolizado en el hígado y sus metabolitos se eliminan en la orina.

Albendazol, es bien absorbido luego de la administración oral y aumenta hasta 5 veces si es ingerido con comida rica en grasa. Albendazol es rápidamente metabolizado a sulfóxido de albendazol que es la forma activa antihelmíntica del fármaco. Este metabolito se une extensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de 4 a 15 horas. Se distribuye y concentra en tejidos mejor que mebendazol, razón por la cual se lo utiliza en helmintiasis extraintestinales como hidatidosis, cisticercosis y trichinelosis. Este y otros metabolitos inactivos se eliminan por la orina.

Usos terapéuticos

Dosis únicas de albendazol y mebendazol (utilizadas por los gobiernos en las campañas de desparasitación) son altamente eficaces contra los nematodos intestinales *A. lumbricoides, E. vermicularis* y uncinarias, pero su eficacia es menor contra *T. trichiura* y menos aún contra S. stercoralis; en este último, tiabendazol es muy efectivo mientras que albendazol y mebendazol necesitan de dosis diarias hasta por 5 días (actualmente ivermectina es la droga de elección en estrongiloidiasis). Comparando entre albendazol y mebendazol, la eficacia del primero es superior eliminando *T. trichiura* y uncinarias en niños, así como en la curación de *S. stercoralis*, hidatidosis y neurocisticercosis. Estos matan tanto adultos como larvas de estos parásitos y, también son ovicidas. En el tratamiento de la triquinosis, tiabendazol es el más efectivo tanto en su fase intestinal como tisular, seguido de mebendazol. Mientras que albendazol es preferido para tratar casos de larva migrans cutánea, siendo también efectivo tiabendazol en forma tópica. Albendazol asociado a dietilcarbamazina e ivermectina son empleados en distribución masiva para el control y eliminación de las filarías linfáticas y oncocercosis.

Albendazol, se ha mostrado eficaz también contra *Giardia lamblia* pero administrado por 5 días seguidos, así como en microsporidiosis intestinal en pacientes VIH-infectados por *Enterocytozoon bieneusi* o *Encephalitozoon intestinales*.

Farmacopatología, precauciones y contraindicaciones

En general, y luego de que millones de dosis han sido repartidas en todo el mundo, especialmente en niños, mebendazol y albendazol son consideradas seguras; ligeras molestias gastrointestinales pueden aparecer. Hay que tener precaución en niños altamente infectados, especialmente por *A. lumbricoides*, por la migración con obstrucción de los conductos biliar y pancreático o la salida por la boca y nariz.

En contraste, tiabendazol es considerado tóxico con frecuentes reacciones gastrointestinales como anorexia, náusea, vómito; mareo. Son menos frecuentes: diarrea, fatiga, somnolencia y cefalea. Ocasionalmente ocurre fiebre, rash cutáneo, eritema multiforme, alucinaciones, trastornos del sensorio y Sd de Stevens-Johnson. Muy raramente puede ocurrir angioedema, shock, tinnitus, convulsiones, hematuria, leucopenia y colestasis intrahepática. Este estaría contraindicado en individuos con trastornos neurológicos, hepáticos o alergia a los benzimidazoles. Advertir que la atención puede estar disminuida en personas que manejan maquinaria o actividades que requieren alerta mental.

Altas dosis y por tiempos prolongados de albendazol y mebendazol, como en el tratamiento de la hidatidosis, pueden causar reacciones alérgicas, alopecia, neutropenia reversible, agranulocitosis e hipospermia, elevación reversible de bilirrubinas y transaminasas séricas. En consecuencia, monitoreo de la función hepática deberá ser realizado periódicamente y no administrar en pacientes con colestasis, cirrosis y disfunción hepática severa.

En el tratamiento con albendazol de la neurocisticercosis, se deberá administrar glucocorticoides antes y durante el tratamiento para inhibir la reacción inflamatoria cerebral causada por la muerte de los quistes con la sintomatología neurológica de cefalea, hipertensión intracraneana, convulsiones, etc.

Todos los benzimidazoles están contraindicados en el primer trimestre del embarazo por ser potencialmente teratogénicos y embriotóxicos, demostrado en ratas. En el segundo y tercer trimestre están indicados si el beneficio/riesgo es mayor. Tampoco se indica en niños menores de 1 año. No hay evidencias sobre alteraciones en infantes de madres lactantes.

Interacciones medicamentosas

La administración conjunta con glucocorticoides y praziquantel incrementa los niveles plasmáticos del sulfóxido de albendazol. En administraciones prolongadas el propio sulfóxido de albendazol actúa como su propio inductor enzimático. Como mencionamos arriba, la co-administración de cimetidina incrementa la biodisponibilidad de mebendazol.

TRICLABENDAZOL

Es un 5-cloro benzimidazol, empleado ampliamente y por varias décadas en veterinaria en el tratamiento de la trematodiasis hepática, especialmente *Fasciola hepática* y *F. gigantica*. Varios estudios en humanos reportan excelente actividad contra *F. hepática,* igualmente, la eficacia contra otro trematodo a nivel pulmonar, el *Paragonimus* spp es superior a praziquantel, de ahí que triclabendazol es considerado de primera línea en estas distomatosis.

El exacto mecanismo de acción contra los trematodos antes mencionados es aún desconocido, pero se cree que es diferente a los benzimidazoles-carbamatos (mebendazol). Luego de la administración oral este se metaboliza en hígado a dos metabolitos activos, sulfóxido y sulfona. La absorción gastrointestinal se incrementa si se administra con alimentos.

La toxicidad en animales ha mostrado que la distancia entre dosis terapéutica y letal es bastante amplia. Estudios de teratogenicidad, embriotoxicidad y mutagenicidad en conejos y ratas resultaron negativos. Está demostrado que atraviesa la leche pero no existen estudios en madres lactantes. Este se encuentra disponible en el mercado con el nombre de **Egaten** en tabletas de 250 mg.

2. PAMOATOS

2.1. PAMOATO DE PIRANTEL

Este compuesto fue introducido primero en la práctica veterinaria como un antihelmíntico de amplio espectro, su efectividad y falta de toxicidad condujo a pruebas contra helmintos intestinales relacionados con el hombre. (Fig 84.1)

Efectos farmacológicos

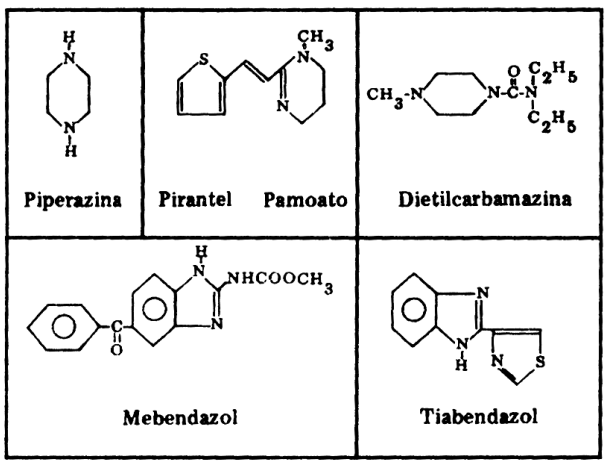
El pirantel al igual que otras drogas de este grupo, carece de efectos sistémicos en el organismo humano. Su acción farmacológica básica se refiere a su actividad antihelmíntica. Se administra para el tratamiento de la ascariasis, consiguiendo tasas de curación del 90 al 100% después de una sola dosis, es así también en la uncinariasis. No es muy efectiva en infecciones por *T. trichiura* y *S. stercoralis*. El pirantel mata únicamente las formas adultas de Trichinella spiralis, pero no es efectiva para la forma larvaria. Pirantel no tiene actividad contra cestodos ni tremátodos.

Mecanismo de acción

El pamoato de pirantel actúa como un despolarizante neuromuscular e inmoviliza a los parásitos susceptibles que luego son expulsados del intestino sin producir excitación ni migración de los vermes afectados.

Farmacocinética

Es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal. Más del 50% es excretado sin cambio en las heces después de la administración oral; menos del 7% se encuentra en la orina sin cambio y en forma de metabolitos.



84.1 Sustancias usadas para tratar helmintos redondos

Farmacopatología

En general este medicamento es bien tolerado; los efectos adversos incluyen anorexia, náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales, vértigo, rash y somnolencia. Debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción hepática pre-existente, ya que se ha observado ligera elevación pasajera de SGOT en un reducido porcentaje de pacientes.

No hay mayor experiencia con pirantel en niños menores de 2 años y la seguridad del pirantel en el embarazo no está bien determinada. Debido a que el pamoato de pirantel y la piperazina son antagonistas, no deberían ser administrados juntos.

Usos clínicos

Es uno de los fármacos de elección, junto a albendazol, mebendazol e ivermectina, en el tratamiento de la ascariasis y enterobiasis. Además es un fármaco muy efectivo en las uncinariasis y trichostrongiliasis. Pirantel es inefectivo contra *Trichuris* por eso en infecciones mixtas, la combinación con pamoato de oxantel (Combantrin compuesto) es indicada.

PAMOATO DE OXANTEL

Es un antihelmíntico polivalente muy parecido al anterior, ha demostrado especialmente actividad antihelmíntica sobre T. trichuria y presenta alguna evidencia de actividad contra otros helmintos incluyendo *A. lumbricoides* y *N. americanus*. Administrando dosis única de 750 mg a adultos, los picos de concentración en suero se alcanzan en 2 a 4 horas y la mayor parte de sus metabolitos son excretados durante las primeras 12 horas. Se presenta asociado a pirantel (Combantrin compuesto) para ampliar su espectro de acción.

PAMOATO DE PIRVINIO

Tiene potente actividad contra E. vermicularis (oxiuros), a los cuales es capaz de eliminar con una sola dosis. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que está casi desprovisto de toxicidad. Puede inducir náuseas y vómitos, tiñe tanto las materias fecales como el vómito de un color rojo brillante.

3. CARBAMAZINAS

PIPERAZINA

Este compuesto ha quedado relegado en la terapéutica antihelmíntica a pesar de ser muy efectivo contra *A. lumbricoides* y *E. vermicularis,* en parte debido a sus efectos adversos estimulantes del SNC y por la la disposición de nuevos antihelmínticos mas seguros y de amplio espectro. Su utilidad persiste en el manejo terapéutico de las obstrucciones intestinales y de los conductos biliares y pancreáticos debido a *A. lumbricoides* adultos. En el mercado existen presentaciones de venta libre como son el ankilotofis y el padrax en polvo. Otra desventaja en relación a las dosis únicas de albendazol, ivermectina o pirantel en el tratamiento de la ascariasis y oxiuriasis, es el requerimiento de dosis múltiples durante 3 días en ascariasis y 8 días en la oxiuriasis.

Mecanismo de acción

La piperazina causa parálisis de los músculos del parásito bloqueando el efecto de acetilcolina, por lo tanto los acáridos no son destruidos por la droga, sino paralizados y luego expulsados por el peristaltismo normal del intestino (efecto vermífugo).

Farmacocinética

La piperazina es rápidamente absorbida después de una dosis oral. Aproximadamente el 20% es excretado inalterado en la orina.

Farmacopatología

Con dosis terapéuticas puede observarse náusea, vómitos, diarreas y reacciones alérgicas. Cuando se administra en dosis altas o cuando la droga se acumula como en casos de insuficiencia renal se presenta debilidad muscular, vértigo, confusión y contracciones mioclónicas. Estos efectos desaparecen cuando se suspende la administración de la droga. La piperazina puede exacerbar los ataques epilépticos en este tipo de pacientes; por lo mencionado anteriormente, esta contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, hepática y epilépticos. La piperazina al metabolizarse en el organismo, produce aumento de compuestos nitrosos con potencial carcinogénico.

Usos clínicos

En la ascariasis tiene la ventaja de inhibir la motilidad de los parásitos, reduciendo el riesgo de migración. El jarabe de piperazina administrado a través de una sonda nasogástrica o tubo para drenaje intestinal, ha sido usado con éxito para el tratamiento no quirúrgico de la obstrucción intestinal debido a la infestación masiva por áscaris. Es efectiva también en la oxiuriasis, pero con poca actividad contra otros helmintos.

DIETILCARBAMAZINA

Es un derivado de la piperazina, cuyo uso actual está restringido al control y eliminación de las filarías linfáticas, así como al tratamiento del "síndrome pulmonar eosinofílico tropical" causado por la migración larvaria de estas filarías. Es útil también en la toxocariasis.

Es muy activa como microfilaricida contra las filarías *Wuchererría bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*, *Loa loa* y *O. volvulus*. Las microfilarias desaparecen rápidamente de la sangre y tejidos. Luego de varios años de administrarse, las microfilarias no reaparecen en la mayoría de los pacientes, lo que sugiere que los parásitos adultos están muertos o por lo menos paralizados.

La dietilcarbamazina administrada por vía oral se absorbe muy bien en el tracto gastrointestinal, se degrada parcialmente en el organismo y se elimina por la orina aproximadamente el 30%. Hay poca tendencia a la acumulación cuando se da en dosis repetidas.

Es un medicamento seguro a dosis terapéuticas. Los efectos adversos observados que incluyen fiebre, cefalea intensa, prurito, taquicardia y vómito comienzan a las pocas horas después de las dosis iniciales. Estos son consecuencia de las proteínas extrañas liberadas de la muerte de las microfilarias. Se presenta además, leucocitosis, reacciones inflamatorias de los ganglios linfáticos, tos, dolor muscular, hemorragias retinianas. Estos síntomas persisten de 3 a 7 días, si son graves se debe interrumpir el tratamiento o preferiblemente administrar antihistamínicos y/o corticoides antes de la primera dosis.

PRAZIQUANTEL

Es un antihelmíntico de amplio espectro, derivado de la pirazinoisoquinolina, efectivo en infecciones por cestodos y trematodos. Los nematodos no son afectados por este compuesto.

Mecanismo de acción

A concentraciones bajas el praziquantel causa incremento de la actividad muscular, seguida por contracción y parálisis espástica de los parásitos susceptibles. En concentraciones terapéuticas y superiores causa vacuolización y vesiculización de los tegumentos, destruyéndolos y bloqueando de esta manera su capacidad de absorción de sustancias nutritivas. Finalmente se produce necrosis del parásito.

Farmacocinética

El praziquantel administrado por vía oral tiene excelente absorción a nivel intestinal. La máxima concentración sérica se obtiene de 1 a 2 horas después de su administración. Tiene un importante metabolismo de primer paso en el hígado. Se metaboliza rápida y completamente a varios metabolitos inactivos. Alrededor del 80% se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media plasmática es de 0.3 a 3 horas. Alrededor del 70% de la dosis de praziquantel es recuperada como metabolitos en la orina dentro de 24 horas.

Usos clínicos

Es útil frente a todas las variedades de tremátodos patógenos para el hombre, es droga de elección en todas las especies de *Schistosomas* (tremátodos sanguíneos), efectiva en el tratamiento de las trematodiasis o distomatosis tanto intestinal como hepáticas (excepto *Fasciola hepática* que ha mostrado resistencia a praziquantel, siendo el triclabendazol de elección). Es droga de primera línea como cestocida tanto en los estados adultos como en los larvarios de las distintas tenias, en especial *T. solium, T. saginata* e *H. nana* y *diminuta*. Los estadios larvarios (cisticercosis) de *T. solium (Cisticercus cellulosae)* son susceptibles, así como también los de *Echinococcus* spp (quistes hidatídicos).

Farmacopatología

Molestias abdominales como dolor y náusea; malestar, cefalea y vértigo pueden observarse, estos efectos son transitorios y están relacionados con las dosis. Se ha observado a veces fiebre, eosinofilia, urticaria, artralgia, mialgia y rash cutáneo, pero están relacionadas directamente con la liberación de sustancias alérgicas e inflamatorias por la muerte parasitaria. En la neurocisticercosis pueden aparecer síntomas y signos de hipertensión intracraneana con convulsiones por cuanto estos pacientes deberán estar hospitalizados bajo estrecha vigilancia médica y se recomienda la administración en dosis progresivas, más corticoides o necesitarán de anticonvulsivantes.

Pruebas de mutagénesis, carcinogénesis y teratogenicidad han sido negativas. Sin embargo debe administrarse sólo en casos de indicación estricta durante los tres primeros meses de embarazo. No esta indicado en niños menores de 1 año de edad.

Interacciones medicamentosas

La biodisponibilidad de praziquantel está disminuida si se administran inductores enzimáticos como son los anticonvulsivantes carbamazepina y fenobarbital y también la dexametasona, en cambio la cimetidina tiene efecto opuesto. Praziquantel incrementa la biodisponibilidad del albendazol.

Contraindicaciones

Praziquantel está contraindicado en cisticercosis ocular porque la respuesta inflamatoria a la muerte de los quistes puede dañar ireversiblemente el ojo. No es aconsejable el manejo de maquinarias o realizar actividades que necesiten de alerta mental durante la administración de praziquantel.

5. NITROTIAZOLES

5.1. NITAZOXANIDA

Este es un derivado N-nitrotiazólico salicilamida, de administración por vía oral, espectro amplio que abarca protozoos y helmintos. Sintetizado en 1980 a partir de niclosamida. De inicio se encontró eficacia contra el cestodo intestinal *Hymenolepis nana*, posteriormente contra varios protozoos y últimamente contra bacterias y virus intestinales.

Propiedades antimicrobianas

Nitazoxanida que tiene que transformarse a su metabolito activo, la tizoxanida, inhibe in vitro el crecimiento y replicación de los esporozoitos y ooquistes de los protozoarios *C. parvum, G. intestinalis, E. histolytica,* y *T. vaginalis*. Últimamente se ha demostrado actividad también contra *Blastocystis hominis, Isospora belli,* y *Cyclospora cayetanensis*.

En helmintos, la nitazoxanida es activa contra *Hymenolepsis nana, Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis*, y el trematodo hepático *Fasciola hepática*. Como mencionamos al inicio tienen actividad también contra bacterias anaerobias y bacterias microaerofilas, incluyendo *Clostridium spp*. y *H. pylori*.

La FDA en el 2002 lo aprobó para la terapéutica en niños con diarrea producida por *Cryptosporidium* y *G. lamblia*.

Mecanismo de acción

Es diferente según el grupo de parásitos sobre los que actúa, así, en los helmintos inhibe la polimerización de la tubulina y en los protozoos interfiere con la enzima piruvato-ferrodoxina óxido-reductasa fundamental para el metabolismo anaerobio de los parásitos. Nitazoxanida parece no producir daños en el ADN parasitario, por cuanto es diferente a los nitroimidazoles como metronidazol. Hasta el momento no se ha reportado resistencia por parte de ningún microorganismo patógeno.

Farmacocinética

Nitazoxanida es de absorción oral fácil pero requiere hidrolizarse a su metabolito activo **tizoxanida** cuyos picos de concentración plasmática se alcanzan entre 1-4 horas, pero la biodisponibilidad mejora cuando se administra con alimentos. Circula unido en 99.9% a las proteínas plasmáticas y se elimina el 75% por heces y el resto en orina, casi todo en forma de su metabolito.

Farmacopatología

A la fecha, los efectos adversos reportados son dolor abdominal, diarrea, vómito y cefalea. La orina aparece de color oscuro verdosa. Está considerada en categoría B para el uso en embarazadas, basada en estudios en animales, pero no hay estudios ni experiencia clínica en mujeres embarazadas ni en madres lactantes.

Usos terapéuticos

En los EE. UU. nitazoxanida ha sido aprobada para el tratamiento de *G. lamblia* y en la diarrea causada por Criptosporidium en niños menores de 12 años de edad. Existe controversia de la eficacia en pacientes con VIH-SIDA. En varios estudios tratando pacientes poliparasitados (protozoos y helmintos) han demostrado eliminación de *G. intestinalis, E. histolytica/E. dispar, B. hominis, C. parvum, C. cayetanensis, I. belli, H. nana, T. trichura, A. lumbricoides*, y *E. vermicularis*. Nitazoxanida ha mostrado alguna eficacia contra infecciones por *Fasciola hepática*. Ha sido empleado para tratar infecciones por G. lamblia resistentes a metronidazol y albendazol.

5.2. NIRIDAZOL

Se utiliza por vía oral para el tratamiento de todas las esquistosomiasis. Es concentrado en los

parásitos adultos, dando como resultado un bloqueo de la inactivación de la fosforilasa, seguida de la depauperación del glucógeno de los parásitos. El medicamento se absorbe bien después de varias horas de la administración por vía oral y luego se elimina por el riñón.

Los principales efectos indeseables incluyen: astenia, anorexia, náusea, cefaleas, dolores abdominales, mialgias, palpitaciones, cambios electrocardiográficos, síntomas que a menudo hacen que el paciente descontinúe el tratamiento.

La dosis de niridazol debe reducirse en pacientes con historia de insuficiencia hepática, alteraciones neurosiquiátricas, (pueden desencadenar convulsiones), cardiópatas descompensados o insuficientes renales. No se debe asociar el niridazol con la isoniazida pues se potencializan los efectos adversos, ni debe administrarse a mujeres gestantes. Debido a todos estos efectos adversos se prefiere praziquantel en la terapéutica de las esquistosomiasis.

5.3. NICLOSAMIDA

Es un derivado halogenado salicilamida. Tiene una notable actividad contra la mayoría de cestodos que infectan al hombre, pero solo de localización intestinal. En el tratamiento de la T. solium puede producirse la desintegración de los proglótides con liberación de huevos a la luz intestinal que pueden ser llevados al estómago y así ser destruidos por los jugos gástricos e intestinales y luego atravesar la mucosa intestinal y diseminarse a los tejidos, entre ellos el cerebro, conduciendo a una cisticercosis masiva. Por lo mencionado anteriormente, se necesita preparación dietética previa del paciente y un laxante posterior. En la actualidad, en el tratamiento de las teniasis intestinales, se prefiere al praziquantel por cuanto este si es cisticida.

Mecanismo de acción

A bajas concentraciones, la niclosamida estimula la captación de oxígeno por H. diminuta, pero a concentraciones más altas la respiración es inhibida y la captación de glucosa es bloqueada. La principal acción de la droga puede ser inhibir la fosforilación anaerobia de ADP por las mitocondrias del parásito. Los parásitos afectados por la droga tanto en el intestino como in vitro se deterioran, de modo que el escólex y los segmentos pueden ser parcialmente digeridos y llegar a ser irreconocibles.

Farmacopatología

La niclosamida está exenta de efectos indeseables ya porque es absorbida muy poco desde el tracto gastrointestinal o porque no tiene efectos irritantes directos. No se han observado efectos colaterales cuando la droga es administrada en pacientes debilitados o en embarazadas.

Usos clínicos

En la actualidad es considerada droga de segunda elección -luego de praziquantel- en el tratamiento de las teniasis intestinales por T. solium, D. latum, H. diminuta y T. saginata. En infecciones por T. saginata, no hay riesgo de cisticercosis. En H. nana se prefiere también al praziquantel por cuanto esta tiene los cisticercoides en el interior de la mucosa intestinal.

6. IVERMECTINA

Es una avermectina semisintética derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Usada extensamente y por más de 30 años en veterinaria para el control de nematodos intestinales y ectoparásitos. En humanos, la ivermectina es ahora la droga de elección en la estrongiloidiasis, el tratamiento y control de las filariasis linfáticas y la oncocercosis. Es de elección en ectoparasitosis como la escabiosis.

Mecanismo de acción antiparasitaria

La droga causa inmovilización de los parásitos sensibles produciendo parálisis tónica de la musculatura periférica. El mecanismo de acción no está bien entendido, aunque la potenciación en la liberación y ligadura de ácido gama aminobutírico (GABA) en ciertas sinapsis se cree que está comprometido. Además, ivermectina probablemente se une a los canales de cloro glutamato-activados que se encuentran en los nervios y células musculares de los nematodos, lo cual causa hiperpolarización por incremento de la permeabilidad al ion cloro a través de la membrana celular; resultando en la parálisis del parásito.

Farmacocinética

En humanos el pico de concentración de ivermectina en el plasma es alcanzado al cabo de 4 horas de la administración oral. Un 93% se une a las proteínas plasmáticas, la vida media de la droga es de aproximadamente 10 horas. Estudios en animales revelan que sólo el 1-2% de una dosis administrada oralmente aparece en la orina, el resto es encontrado en las heces,

casi todo no transformada. La mayor concentración tisular ocurre en el hígado y tejido graso. Niveles bajos son encontrados en el cerebro, que es el sitio de contenido de GABA en los mamíferos. Esto tal vez interesa por la escasez de efectos colaterales en el SNC y la relativa seguridad de este agente en el hombre.

Usos terapéuticos

Es activa eliminando nematodos intestinales que infectan al hombre; así ivermectina es muy efectiva en la estrongiloidiasis (es también potente en la forma diseminada) y ascariasis. Su eficacia es menor en trichuriasis y enterobiasis y, poco en uncinariasis. No tiene actividad contra cestodos y tremátodos.

Es efectiva también en parasitosis tisulares como son las filariasis, así en *Onchocerca vólvulus* la ivermectina causa una rápida y marcada disminución del contaje de microfilarias en piel y tejidos oculares que se mantiene por 6 a 12 meses, gracias a su concentración y lenta liberación en hígado y tejido graso. El fármaco tiene actividad microfilaricida en todas las filarías, pero no macrofilaricida, es decir no mata los adultos que se encuentran en los linfáticos (filariasis linfática) y en tejido subcutáneo (oncocercosis). Otras filarías como *Loa loa* y *Mansonella* spp también son afectadas por ivermectina. Útil también en otras parasitosis tisulares como gnatostomiasis y larva migrans cutánea.

Es efectiva contra ciertos artrópodos ectoparásitos que afectan al hombre como es *Sarcoptes scabei*, *pediculus* spp, miásis y garrapatas.

Farmacopatología

Ivermectina es bien tolerada. En infecciones por *O. vólvulus* los efectos indeseables que se describen como febrícula, malestar y eosinofilia son debidos a la muerte de las microfilarias, duran un par de días y son limitados. Rara vez vértigos, rash generalizado, tumefacción de ganglios regionales, edema de cara y miembros inferiores e hipotensión postural. No hay evidencia de que ivermectina sea carcinogénica o teratogénica. No se recomienda en niños menores de 5 años y embarazadas. Administrada en dosis única contra nematodos intestinales y en escabiosis no se han reportado reacciones adversas.

7. LEVAMISOL

Es un antihelmíntico de amplio espectro y uso limitado en la actualidad, pero la OMS lo tiene dentro del cuadro de medicamentos básicos y es empleado en otros países en el tratamiento masivo en los programas de control de helmintiasis. Es un derivado levógiro del tetramizol. Actúa especialmente sobre áscaris, uncinarias y estrongiloides. Interviene en el metabolismo de los parásitos a los que paraliza por inhibición de la succindeshidrogenasa. Los efectos indeseables son escasos y se han reportado únicamente dolores abdominales, náuseas, hipotensión. La droga se ha empezado a aplicar con relativo éxito en pacientes con deficiencias inmunitarias, como en artritis reumatoidea y algunas formas neoplásicas.

8. ORGANOFOSFORADOS

8.1. METRIFONATO

Es droga de segunda línea (después del praziquantel) para el tratamiento de *Schistosoma haematobium* (produce la esquistosomiasis urinaria). S. haematobium es común en el África. Es poco costoso, efectivo y rápido. Es un órgano fosforado inhibidor de la colinesterasa, usado primero corno insecticida y luego como antihelmíntico. El pico de concentración en el plasma, es alcanzado dentro de una hora después de una dosis oral. Es rápidamente metabolizado en el plasma y se elimina por la orina. Efectos colaterales comprenden vértigo moderado, debilidad, náusea, cólicos; síntomas que son pasajeros y no ocurren con frecuencia.

8.2. OXAMNIQUINA

Es droga de segunda línea en el tratamiento del Schistosoma mansoni. Pero, *S. haematobium* y el *S. japonicum* son virtualmente inafectados por este compuesto. El adulto macho de *S. mansoni* es más vulnerable a la acción de este fármaco que la hembra. Es rápidamente absorbido después de su ingestión oral y el pico de concentración en el plasma se alcanza en 0,5 a 3 horas. La presencia de alimentos retarda la absorción y disminuye su biodisponibilidad. Entre los efectos adversos se observa ocasionalmente cefalea, vértigo, náusea, somnolencia y diarrea, en forma muy rara disturbios neurológicos, psiquiátricos y convulsiones. Es usado solo para el tratamiento de infecciones con *S. mansoni*. En combinación con metrifonato para el tratamiento de infecciones mixtas con *S. mansoni* y *S. haematobium*.

9. ANTIMICROBIANOS

9.1. PAROMOMICINA

Este es un aminoglucósido que es administrado en forma oral para el tratamiento de las formas lumi-

nales del protozoo *E. histolytica*/*E. dispar*, criptosporidiasis y giardiasis; en forma tópica e intramuscular en las leishmaniasis.

Luego de su administración oral, este no se absorbe y el 100% es recuperado en las heces. En las helmintiasis ha demostrado utilidad en la eliminación de las tenias intestinales, especialmente la *T. saginata*. En la actualidad su comercialización en nuestro país es limitada y el praziquantel y niclosamida son mejores antiteniásicos.

9.2. DOXICICLINA

Es una tetraciclina de acción prolongada. Su utilidad radica en que es efectiva en la eliminación de la bacteria *Wolbachia* que vive en simbiosis con las filarías adultas (*W. Bancrofti, Brugias* y *O. volvulus*).

Al menos en estudios de laboratorio, la eliminación de esta *Wolbachia* condujo a la esterilidad permanente de la filaría *O. volvulus*. Estudios clínicos ya están llevándose a cabo.

10. TRIBENDIMIDINA

Tribendimidina es un derivado del amidantel. Sintetizado por investigadores chinos. Es un polvo amarillento que se disuelve rápidamente en cloroformo, pero no en agua. Ha sido extensivamente probado en animales demostrándose que las dosis letales son altas variando desde 900 a 2000 mg/kg tanto por vía parenteral como oral. En humanos la droga no se absorbe a nivel intestinal por cuanto no se presenta toxicidad sistémica. Como se comprenderá, la eficacia será solo en parásitos que se encuentren a nivel del lumen intestinal. Está demostrado que no es efectiva en parasitosis extraintestinal como triquinosis en su fase larvaria y en las trematodiasis hepática. Estudios en pacientes chinos y africanos encontraron alta eficacia contra *A. lurnbricoides, Uncinarias, E. vermicularis* y *T. trichiura*. En laboratorio se demostró 100% de eliminación de *H. nana* y *diminuta*, Al momento la OMS se encuentra evaluando la tribendimidina para su posible comercialización.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Tabla 84-II
Drogas de elección y alternativas en el tratamiento de las diferentes clases de helmintos

PARÁSITO	DROGAS ELECCIÓN	DROGAS ALTERNANTIVAS
I. NEMATODA: **1. Intestinales:**		
1. *Áscaris lumbricoides* 1.1. Obstrucción intestinal incompleta	Albendazol o mebendazol o levamisol o ivermectina o pirantel. Piperazina por sonda naso gástrica	Piperazina o tribendimidina. --------- (Cirugía)
2. *Trichuris trichuria* (tricocefalosis)	Albendazol o mebendazol	Pirantel+oxantel
3. Uncinarias (*Ancylostoma y Necator*)	Albendazol o mebendazol	Ivermectina o befenio
4. *Strongyloides stercoralis*	Ivermectina o tiabendazol	Albendazol
5. *Enterobius vermicularis* (Oxiuriasis)	Albendazol o mebendazol o P. pirantel (repetir dosis en 15 dias)	Ivermectina o piperazina
6. *Anisakis* spp	Extracción quirúrgica	Albendazol
7. *Angiostrongylus costarricensis*	Albendazol	Extraccion quirúrgica
2. Extraintestinales:		
8. Filarias: *Wuchereiras, Onchocerca, Loa loa, Mansonellas* y *Dirofilaria.*	Albendazol+dietilcarbamazina o ivermectina	Dietilcarbamazina
9. *Trichinella spiralis*	Tiabendazol o albendazol	Ivermectina
10. *Toxocara canis* y *T. catis* (larva migrans visceral y toxocariasis ocular).	Albendazol (mas corticoides)	Ivermectina
11. *Dracunculus medinensis*	Extracción manual	Metronidazol
12. *Lagochilascaris minor*	Ivermectina	Extracción quirúrgica
13. *Capillaria philippinensis*	Albendazol	Ivermectina
14. *Angiostrongylus cantonensis*	Albendazol	Ivermectina?
15.*Gnathostoma spinigerum*	Ivermectina	Albendazol
16. Larva migrans cutanea	Ivermectina	Albendazol oral o tiabendazol tópico.
II. CESTODA		
Intestinales:	Praziquantel o niclosamida	Albendazol o nitazoxanida
Extraintestinales: - *Echinococcus* spp	Albendazol o praziquantel	Mebendazol, cirugía
- *Cisticercosis*	Albendazol o praziquantel	Cirugía
- *Spirometra*	Cirugía	Praziquantel
III. TREMATODA		
Intestinales:	Praziquantel	
Hepáticos:	Praziquantel (*F. hepática*) Triclabendazole	Praziquantel o bitionol
Pulmonares: *Paragonimus* spp.	Triclabendazole o praziquantel	Bitionol
Sanguíneos: *Schistosoma hematobium*	Praziquantel	Metrifonate
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquine
Schistosoma japonicum	Praziquantel	Artemisinin

TABLA 84-III
Nombres, dosis y presentaciones de los fármacos usados contra los helmintos redondos

NOMBRE	DOSIS	FORMA FARMACEUTICA
ALBENDAZOL (Zentel y otros)*	400 mg, dosis única para *A. lumbricoides*, *E. vermicularis* y *T. trichiura*. 400 mg por 3-5 dias para *S. stercoralis*. En adultos y niños > 2 años. En oxiuriasis repetir el tto en 15 dias.	Tabs. 200 mg Susp. 5 mL/200 mg
BEFENIO (Alcopar)	5 g, diarios	*Granulado* paquete 5 g
DIETILCARBAMAZINA (Hetrazan)	2 mg/kg/dia x 21 a 28 días	Tabs. 50 mg
IVERMECTINA (kilox, Ivermectina-Genfar, Stromectol, Mectizan)	0.2 mg/kg dosis única Strongiloidiasis: 0.2 mg/kg x 2-3 dias. Filarias: 0.2 mg/kg cada 6-12 meses.	Tab. 6 mg Sol.0.6%
LEVAMISOL (Decaris)	150 mg, en una sola dosis	Tabs. 150 mg tabs. 50 mg
MEBENDAZOL (Pantelmin y otros) *	100 mg, Bid por 3 días o dosis única de 500 mg. Adultos y niños > 2 años. En oxiuriasis repetir el tto en 15 dias.	Tabs. 100 mg
NITAZOXANIDA (Colufase, Alinia y otros)*	Or. 500 mg Bid x 3 d. Niños: 100 mg Bid x 3 d. con las comidas.	Cap. 500 mg Susp. 100 mg/ 5 ml 60 ml.
OXANTEL (Combantrín compuesto)*	750 mg, dosis única	Tab. 250 mg
PIPERAZINA (Piperazina-Neofarmaco, Padrax, Ankilotofis, Bryrel)*	-75 mg/kg (max 3.5 g) QD x 4-5 dias. -1-4 g/d x 4 d en áscaris y x 7 d en oxiuriasis.	Jbe. Susp 10 - 25% Sobres 1.8 g
PAMOATO DE PIRVINIO (Vanquin)	3-4 g, diarios en una sola dosis	Susp. al 1 - 2% grag. 0,05 g
PAMOATO DE PIRANTEL (Combantrín)*	-11 mg/kg VO. en dosis única -Uncinariasis: 20 mg/kg x 2 d	Tab. 125 mg
TIABENDAZOL (Mintezol)*	500 mg BID x 2-3 días en A. lumbriocides, E. vermicularis, T. trichiura y S. stercoralis. Tópico al 15% en larva migrans cutánea.	Tabs. 500 mg Susp. al 10%
TRIBENDIMIDINE	400 mg/d x 3-5 d	Tab 250 y 500 mg

TABLA 84-IV
Nombres, dosis y presentaciones de los fármacos usados contra los helmintos planos (cestodos y trematodos)

NOMBRE	DOSIS	FORMA FARMACEUTICA
METRIFONATO (Bilarcil)	600 mg V.O. 3 veces intervalo 2 semanas	Tab. 600 mg
TRICLABENDAZOL (Egaten)*	10 mg/kg/d x 3 d	Tab. 250 mg
NICLOSAMIDA (Yomesan)*	2 g (1 g cada hora)	Tab. 0,5 g
NIRIDAZOL (Ambilar)	1-1,5 g diarios por 7 días	Tabs. 100 y 500 mg
OXAMNIQUINE (Vansil)	0,750 -1 g una sola dosis	Cáps. 250 mg
PAROMOMICINA (Humatin)*	500 mg Tid o 1 g Bid en 4 días	Cáps. 250 mg
PRAZIQUANTEL (Cisticid o biltricide)	-Schistosomiasis 40 mg/kg/d, dosis unica. -Trematodos hepáticos (excepto F. hepatica) e intestinales: 25 mg/kg Tid x 1 d -Paragonimus 25 mg Tid x 3 d -Cisticercosis: varios esquemas. -Teniasis intestinal: 15-25 mg/kg dosis única.	Tabs. 600 mg
QUINACRINA (Atebrina)	1 g (0,2 g cada 5 minutos)	Tabs. 0,1 g
ALBENDAZOL (Zentel)	Hidatidosis 400 mg Bid x meses. 400 mg Bid x 8-30 dias en neurocisticercosis. Niños 15 mg/kg.	

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Adam, I. et al. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2004, 98:540-543.

Albonico, M. et al. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzíbar. Bull. WHO., 2003, 87:343-352.

Bagheri, H., Simiand, E., Montastruc, J.L., and Magnaval, J.F. Adverse drug reactions to antihelmintics. Ann. Pharmacother., 2004, 38:383-388.

Calvopiña Manuel, Ángel G. Guevara, Marcelo Herrera, Miguel Serrano, and Ronald H. Guderian. Treatment of human lagochilas-cariasis with ivermectin: First case report from Ecuador. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene 1998, 92(2):223-224.

Calvopiña M., R.H. Guderian, W. Paredes, M. Chico, PJ. Cooper, and S. Cascante. Treatment of human pulmonary paragonimiasis with triclabendazole: Clinical tolerance and drug efficacy. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene 1998, 92(5):566-569.

Calvopiña H Manuel. Ronald H. Guderian, Wilson Paredes Y. and Philip J. Cooper. Comparision of two singleday regimens of triclabendazole for the treatment of human pulmonary paragonimiasis. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene 2003, 97:451-454,

Calvopiña Manuel, Kumazawa H., Korenaga M., Xiao SS., Cooper PJ., Hashiguchi Y. Anthelminthic activity of tribendimidine against Hymenolepis nana, H. diminuta and Strongyloides venezuelensis in experimentally infected rodents. Journal of parasitology. Submitted, 2009.

Gann, P.H. et al. A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. J. Infecí. Dis., 1994, 769:1076-1079.

Gao, J. eí al. Triclabendazole in the treatment of Paragonimiasis skrjabini. Chin. Med. J., 2003, 776:1683-1686.

García, H.H., and Del Brutto, O.H. Taenia solium cysticercosis. Infect. Dis. Clin. North Am., 2000, 74:97-119.

Hoerauf, A., Volkmann, L., Hamelmann, C, et al. Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis. Lancet, 2000, 355:1242-1243.

Ikeda, T. Pharmacological effects of ivermectin, an antiparasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action and clinical efficacy. Nippon Yakurigauku Zasshi, 2003, 722:527-538.

Montresor, A., Awasthi, S., and Crompton, D.W. Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. Acia Trop., 2003, 86:223- 232.

Naquira, C, Jiménez, G., Guerra, J.G., et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989, 40:304-309.

Saba, R. et al. Human fascioliasis. Clin. Microbiol. Infect., 2004, 70:385-387.

Xiao S.S. et al. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum antihelmintic drug agent from China. Acia Trópica 2005, 94:1-14.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 85

DROGAS PARA COMBATIR ARTRÓPODOS

Luis Darquea.

ECTOPARASITICIDAS E INSECTICIDAS

Estos fármacos se emplean en el tratamiento de enfermedades producidas por artrópodos como la sarna (parasitosis producida por un arácnido, el Sarcoptes scabiei), la pediculosis, etc. También son empleados para combatir dípteros y hemípteros, insectos transmisores de numerosísimas enfermedades infecciosas (tifus exantemático, paludismo, fiebre amarilla, tripanosomiasis, etc.).

Las ectoparasitosis se clasifican en 2 grupos:

1. Las producidas por insectos;
2. Las producidas por ácaros.

1.- Insectos: Parásitos del hombre, pertenecen a los siguientes órdenes:

a. Anopluros: piojos, son los responsables de la pediculosis.

b. Heterópteros: chinches.

c. Dípteros: mosquitos transmisores de algunas enfermedades infecciosas como el paludismo.

d. Sifonápteros: (pulgas) la variedad xeropsylla cheopsis, transmisora de la peste.

2.- Ácaros: Especialmente el Sarcoptes scabiei agente etiológico de la sarna.

FÁRMACOS ESCABICIDAS

La sarna o escabiosis, producida por el Sarcoptes scabiei, es una enfermedad muy frecuente en la población de escasos recursos. El Sarcoptes se encarga de abrir verdaderos surcos en la epidermis, sobre todo en el dorso de las manos y en los plieges de los dedos, con producción de prurito intenso, siendo más intenso por la noche. Se contagia en forma directa a través de ropas contaminadas u otros objetos. No se han reportado casos de curación espontánea.

Las principales drogas escabicidas son:

AZUFRE

Es una sustancia que produce irritación sobre la piel y mucosas; cuando lleva ácido sulfhídrico como contaminante se comporta como reductor y querato-

plástico, mientras que si lleva anhídrido sulfuroso se comporta sólo como queratoplástico.

Administrado parenteralmente se comporta como irritante local, piretógeno e hipoglucemiante. Por vía oral, administrado a la dosis de 6-22 g., se comporta como laxante y purgante.

Tópicamente se comporta como reductor y antiseborreico en pomadas de azufre precipitado y como antiparasitario extenso frente a la sarna en forma de pomada de Helmerich - Hardy, que contiene un 20% de azufre, 20% de carbonato potásico en vaselina y se aplica durante 3 días seguidos, precedida y seguida de un baño de limpieza.

Se lo emplea sólo en pomada al 5-10% para aplicación local. Se usa más como auxiliar para el tratamiento con otros escabicidas, en forma de jabón sulfuroso, para realizar el lavado de las zonas afectadas y luego aplicar el escabicida. Continúa siendo una buena alternativa para usarlo en lactantes y embarazadas.

BENZOATO DE BENCILO

Corresponde al principio activo del bálsamo del Perú. Esta sustancia en altas concentraciones es tóxica para el Sarcoptes scabiei, ocasionalmente disminuye el prurito, determinando en consecuencia la curación y desaparición de las molestias que caracterizan a esta enfermedad.

Tiene también efecto sobre la pediculosis, particularmente sobre los huevos de estos parásitos (efecto ovicida).

El benzoato de bencilo tiene propiedades irritantes locales, pudiendo producir reacciones eritematosas a nivel de la piel.

Se lo utiliza especialmente para el tratamiento de la sarna (rasca bonito), bajo la forma de loción del 26 al 30%; se aplica en todas la zonas afectadas por el parásito, previo baño de limpieza con agua y jabón (sulfuroso), da mejores resultados cuando se le asocia con el lindano o hexacloruro de gammabenzeno. Puede repetirse el tratamiento luego de 48 horas, a pesar de que se ha observado curaciones definitivas con un solo tratamiento.

Otra de las formas comunes de empleo de esta droga es asociada a otros insecticidas (DDT) y a anestésicos locales, con el objeto de aliviar el prurito inmediatamente a su aplicación.

CROTAMITON

Es una sustancia sintética, escabicida, bacteriostática y antipruriginosa. La droga aplicada sobre la piel puede producir cierta irritación local, pero lo importante es su efecto antipruriginoso por lo que tiene también aplicación en diversas dermatosis. No se conoce su mecanismo de acción

Se lo emplea al 10% en forma de crema o loción para el tratamiento de la sarna, se sugiere dos aplicaciones en todo el cuerpo con intervalos de 24 horas y luego de 48 horas de aplicación, un baño. Se han reportado curaciones en el 100% de los casos mediante la aplicación sobre las lesiones, luego de lavados previos. (Tabla 85-I)

Puede presentarse sensibilización alérgica por contacto así como irritación primaria en cuyo caso, debe suspenderse el tratamiento. No debe aplicarse en la piel inflamada, ojos y mucosas.

El tratamiento de la escabiosis ha de consultar las siguientes medidas:

1. Desinfección de la ropa (agua hirviente y planchado).
2. Baño con jabón sulfuroso, procurando mantener las lesiones bajo el agua (en tina), el tiempo necesario (15 minutos), para que el acaro se vea afectado por la falta de oxígeno.
3. Administración de benzoato de bencilo o crotamitón en forma tópica.
4. De ser necesario, si hay una infección sobreañadida (cosa muy común) debe administrarse antimicrobianos (penicilina) y si el prurito es intenso antihistamínicos por vía sistémica.

INSECTICIDAS

Las drogas insecticidas actúan en forma general mediante 2 mecanismos: por ingestión y mediante contacto. En el último caso la droga se absorbe a través de la cutícula del parásito para ejercer los efectos deletéreos en el interior del organismo.

Los insecticidas se pueden dividir en:
Vegetales
- Piretro
- Rotenona

Halogenados
- DDT o clorofenotano
- Lindano

TABLA 85-I
Ectoparasiticidas

DROGA	ACCION FARMACOLOGICA			DOSIS
	Escabiosis	Pediculosis	Insecticidas	
BENZOATO DE BENCILO (Escabiolán)*	++	++	0	25% Aplicación tópica
AZUFRE	+	0	0	10% Aplicación tópica
CROTAMITON (Eurax)*	++	0	0	10% Aplicación tópica
LINDANO	+	+	+	Aplicación tópica única
DDT*	0	++	++	Aplicación tópica. Nebulizaciones
PIRETRINAS (Pix)*	0	+	++	Aplicación tópica. Nebulizaciones
MALATION (Prioderm)	0	0	++	Nebulizaciones
BAYGON*	0	0	++	Nebulizaciones

* Fármacos que se expenden en el Ecuador.

- Dieldrín
- Aldrín
- Toxafeno
- Endosulfan
- Heptaclor

Anticolinesterásicos organofosforados
- Diclorvós
- Metrifonato
- Paratión
- Malatión
- Fentión
- DFP
- OMPA

Carbamatos
- Carvaril o Sevín
- Baygón
- Dimetilán
- Propuxur

Repelentes de insectos
- Dimetilftalato
- Dietiltoluamida
- Butóxido de piperonilo
- Indalona
- Butilacetanilida

Atrayentes
- Metileugenol

PIRETRO

Está constituido por flores desecadas del género Chrisanthemun; las sustancias activas son las piretrinas I y II que se encuentran en las flores desecadas del piretro. Se lo encuentra disponible en formas de gel, shampoo y preparaciones líquidas con escaso efecto como pediculocida; es irritante de las mucosas y para los ojos.

Es un insecticida por contacto, el polvo del piretro mata toda clase de insectos. Es poco tóxico para los mamíferos, en humanos pueden aparecer problemas de sensibilización alérgica.

Se utilizan preparados de piretro en forma de polvo o en forma líquida a base de kerosene, se utilizan también con mucha frecuencia los aerosoles, para nebulizaciones del insecticida en el ambiente.

ROTENONA

Es el principio activo del Derris y del Cubé; se presentan en forma de polvo altamente irritante para el aparato respiratorio y puede provocar convulsio-

nes; la intoxicación se trata administrando anticonvulvantes y un purgante salino.

PERMETRINA

Permetrina es un peritroide sintético. Afecta las compuertas de voltaje de los canales de sodio de los artrópodos causando una prolongada despolarización de las membranas de las células nerviosas provocando así una disrupción de la neurotransmisión.

Posee efectos de tipo neurotóxico para Pthirus pubis, Sarcoptes scabiei y Pediculus humanus. Pequeñas cantidades pueden absorberse por vía percutánea. Persiste un efecto residual hasta por 10 días luego de su aplicación.

Se recomienda la aplicación para la pediculosis de la crema limpiadora al 1% (Nix) en las áreas afectadas para luego de 10 minutos ser lavadas con agua caliente, Permetrina al 5% en crema fue aprobada en 1989 por la FDA para el tratamiento de la escabiosis, debiendo aplicarse la crema al 5% en todo el cuerpo (desde el cuello hacia abajo) dejándola por 8 a 14 horas, para posteriormente ser enjuagada. Permetrina parece ser más eficaz en aplicación tópica para la escabiosis que ivermectina por vía oral.

Puede presentar ardor pasajero, sensación urticante y prurito; se han descrito sensibilización cruzada con las piretrinas y crisantemos.

INSECTICIDAS HALOGENADOS

Actúan por contacto, se absorben a través de la cutícula del insecto y producen excitación, seguida de incoordinación y parálisis.

Entre sus efectos tóxicos sobre mamíferos destacan: excitación, ataxia, convulsiones, parálisis respiratoria, arritmias cardíacas semejantes a las provocadas por el cloroformo, necrosis centrolobulillar hepática, degeneración túbulo renal. El DDT es inductor enzimático y se acumula durante mucho tiempo en la grasa corporal, por esto los límites de exposición son: 1 mg/m3 en exposiciones largas y 3 mg/m3 en exposiciones de corto plazo. La toxicidad selectiva de los insecticidas halogenados se debe exclusivamente a que los insectos poseen una superficie muy superior a la de los mamíferos y concentraciones eficaces para insectos son inocuas para organismos superiores.

Lindano (Hexaclorociclohexano). Con importante efecto ovicida en el tratamiento de la sarna (escabiosis) y de la pediculosis. Es útil al 1% en forma de crema, loción o shampoo. Después de la aplicación local el producto se absorbe alcanzando el máximo a las 6 horas para luego disminuir. Vida media 24 horas. La sustancia se debe aplicar en forma de una delgada capa sobre la superficie cutánea afectada y no debe ser removida sino luego de 8 a 12 horas. En la gran mayoría de casos los pacientes no requieren de un segundo tratamiento; si es necesario, sin embargo, una segunda o tercera aplicación se la debe hacer con un intervalo de una semana, cuidando la posible neuro y hematotoxicidad, por lo cual debe utilizarse con precaución en embarazadas, lactantes y niños. Para la pediculosis en cualquiera de sus manifestaciones, una aplicación tópica al 1% usualmente es suficiente. Lindano también es útil para el Phtirus pubis.

Puede producir reacciones eczematosas, conjuntivitis y en raras oportunidades hipotensión.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Las acciones farmacológicas de estas sustancias se han expuesto en el capítulo correspondiente a los anticolinesterásicos (capítulo 25).

Los compuestos órgano-fosforados son sustancias muy liposolubles que pueden absorberse incluso a través de la piel intacta; se metabolizan por oxidación, nitrorreducción, desulfuración, etc., originando metabolitos activos; atraviesan con facilidad la barrera hema-toencefálica. Entre sus efectos tóxicos destaca: miosis, hipotermia, hipotensión, bradicardia, salivación, espasmo intestinal y bronquial, parálisis motora precedida de fasciculaciones musculares, convulsiones y parálisis respiratoria. El tratamiento de esta intoxicación se realiza con dosis altas de atropina; el tratamiento patogénico se efectúa con regeneradores de acetilcolinesterasa, como las oximas (pralidoxima, MINA, DAM, Obidoxima, etc.). La evolución de la intoxicación se la realiza mediante la determinación sanguínea de la actividad pseudocolinesterásica.

Malathion. Posee efecto pediculocida y ovicida que se manifiesta a los pocos segundos en concentraciones del 0.003 y del 0.06% de malathion en acetona, respectivamente. Las preparaciones farmacéuticas contienen el 78% de isopropanol. (Ver cap. 25)

En forma de cremas, colirio y shampoo se ha utilizado para los piojos de la cabeza y sus huevos, frotándolo suavemente sobre el cuero cabelludo; des-

pués de 8 a 12 horas debe ser retirado con un baño. Si fuera necesaria una segunda aplicación se la debe realizar luego de 7 a 9 días.

REPELENTES Y ATRAYENTES DE INSECTOS

Entre los repelentes de insectos destacan: El dimetilftalato, dietiltoluamida, butóxido de piperonilo, ethoexadiol, indalona, benzoato de bencilo, butilacetanilida, etc.

Sus efectos persisten varias horas después de su aplicación tópica y son removidos por el lavado. El fármaco más empleado es la dietiltoluamida que se absorbe a través de la piel en un 10%. Puede producir reacciones alérgicas y en niños se ha descrito encefalopatía tóxica, ulceración o eritema, por lo que debe evitarse su aplicación prolongada o excesiva.

Entre los atrayentes de insectos destacan algunos terpenos como el metileugenol; son importantes ferohormonas y las hormonas sexuales. Los atrayentes de insectos se usan como sebos y se asocian a los insecticidas.

IVERMECTINA

A mediados de 1970 se aislaron componentes antihelmínticos del caldo fermentado del actinomiceto Streptomyces avermitilis que permitieron identificar a las avermectinas, una nueva clase de lactonas de 16 componentes. La ivermectina es un análogo sintético de la avermectina Bla (abamectín), un insecticida obtenido para fumigación de cosechas. La ivermectina se utiliza ampliamente para el control y tratamiento de infecciones causadas por nematodos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros).

La ivermectina es muy eficaz y potente en algunas etapas del desarrollo de muchos nematodos e insectos parásitos que afectan a animales y a seres humanos. El medicamento inmoviliza a los organismos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos. Al parecer dicho efecto se debe a la modulación por parte de la droga de la neurotransmisión GABA. No osbtante se cree que la parálisis es mediada por potenciación, activación directa o ambos mecanismos de los canales del cloro regulados por glutatión y sensibles a la ivermectina. El sitio de acción en el Sarcoptes scabie, no ha sido todavía identificado, no obstante canales del cloro cerrados por el pH y sensibles a la ivermectina, han sido descritos.

El uso de ivermectina en ectoparasitosis (escabiosis, pediculosis, miasis y tungiasis) ha sido empleado por muchos años atrás en veterinaria. En las campañas de tratamiento masivo de filariasis linfática y oncocercosis, se ha observado en pacientes con lesiones concomitantes de escabiosis la cura a los 14 días luego de administrar por vía oral una dosis de 100 a 200 mcg/kg, pero al cabo de 3 meses vuelven a aparecer las lesiones, probablemente por reinfecciones externas o huevos sobrevivientes. Una segunda dosis de ivermectina es usualmente administrada después de la primera dosis para eliminar los nuevos ácaros que nacieron de los huevos que permanecían en los túneles y que no fueron destruidos, logrando así una tasa de curación mayor al 95%. El rango de curación varía desde el 74% por vía oral hasta 100% para la administración tópica en forma líquida al 0.8% contra el S.scabiei en 2 aplicaciones. Existen también preparaciones líquidas para la administración oral al 0.6% en frascos de 5ml., recomendándose una gota/kg de peso en una sola dosis, así como frascos de shampoo de 60 mi para la aplicación en el cuero cabelludo.

Estudios observacionales sugieren que cuando han fracasado otros tratamientos contra la escabiosis costrosa o de Noruega, una forma muy grave de escabiosis que afectan frecuentemente a los pacientes con SIDA, los regímenes con ivermectina, son eficaces.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Bart J. Currie, F.R.A.C.P., and S. Me Carthy, F.R.A.C.P. Permetrin and Ivermectin for Scabies. The New England Journal of Medicine. Clinical Therapeutics 2010; 362:717-725

BOTERO, D. y RESTREPO, M: Parasitosis humanas. Revista de la Sociedad de Medicina Tropical de Medellín, 12:26, 1984.

BROWN, H.W.: Parasitología Clínica, V edición. Ed. Interamericana, México D.F., 1988.

GROLL, E.: Cisticercosis humana y praziquantel. Una apreciación panorámica de las principales experiencias clínicas. Bol. Chil. Parasitol. 36:29-37, 1981.

GOODMAN and GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Edition. Pergamon Press. United States of America, 67:1630, 1996.

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (USP): Volumen II, Primera edición, Editorial Eunsa. Madrid-España, 1989.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA (OMS): Ensayos de vacunas contra la malaria, 1:1, 1987. Interventions for treating scabies - Strong M-Cochrane Datábase Syst Rev. 01-Jan-2007(3) CDOOO (Medline is the source for the citation and abstract of this record)

KATSUNG, B.: Basic and Clinical Pharmacology. Fourth edition. Appleton and Lange De. San Francisco. USA, 1989.

MENSA, J. J. GATELL, J. M. PRATS, G. JIMÉNEZ DE ANTA, M.: Guía de Terapéutica Antimicrobiana, 5ta edición. MASSON SALVAT Medicina, 119,212, 1995.

THE MEDICAL LETTER: Mefloquina para el tratamiento de la malaria. Edición en español. 32:811, 1990.

VELASQUEZ, L.: Farmacología y su proyección a la clínica, 15ta edición. Ed. OTEO, Madrid, 1989.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM ANTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 86

FÁRMACOS ANTIINFECCIOSOS

Edgar Samaniego.
Rubén Tinajero.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones provocadas por los distintos agentes conocidos siguen diezmando importantes sectores de la población mundial y exigiendo la inversión de enormes capitales, mismos que podrían permitir obras faraónicas de importancia social. El carácter que caracteriza la lucha contra las infecciones y sus secuelas tiene un modo peculiar de expresión: el germen atacado "inventa" formas de resistir la "agresión antimicrobiana" e inutiliza ciertos antibióticos; el científico sintetiza modernas moléculas pero más costosas que, en poco tiempo generan resistencia microbiana y se inutilizan; el círculo se repite y extiende y complica la terapiaa. Obsérvese que en muchos países las principales causas de mortalidad son: infecciones respiratorias, diarrea, VIH-SIDA, tuberculosis, malaria.

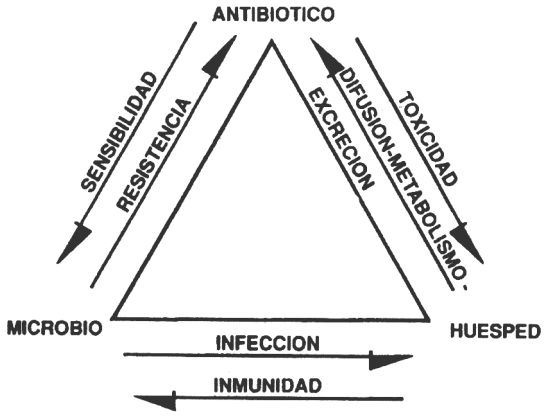
Si bien la quimioterapia de "toxicidad selectiva" se aplica a los gérmenes agresores, estas sustancias tienen acciones deletéreas en el huésped, dificultad adicional para combatirlos. No siempre una patología infecciosa es producida por un solo microorganismo, lo es por varios; o bien, una infección inicialmente monobacteriana se vuelve multicausal y multirresistente, demandando la aplicación de varios fármacos y medidas complementarias. A falta de un buen diagnóstico laboratorial es necesario aplicar terapia empírica antimicrobiana basada en el antecedente clínico, cuya falta de precisión afecta la racionalidad de las acciones médicas. Así, la quimioterapia es un verdadero "arte" que demanda por parte del prescriptor, elevado conocimiento académico y sólida estructura ética.

El análisis correcto del paciente infectado, su diagnóstico preciso, la selección profesional del antibiótico, sus dosis, intervalos, vías de administración, interacciones, conocimiento minucioso de la historia precedente, favorecen la aplicación efectiva de antimicrobianos.

PRINCIPIOS GENERALES

En los últimos años la Quimioterapia contra las infecciones se ha complicado por el incremento del número de bacterias capaces de producir enfermedades y la creciente aparición de resistencia a los nuevos antimicrobianos.

Los microorganismos considerados con un potencial invasivo bajo ahora son reconocidos como causas de infecciones severas en huéspedes inmuno-



86.1 Triángulo de Davis: muestra los factores que influyen en la antibioticoterapia.

deprimidos. Estos hechos justifican el advenimiento de nuevos antimicrobianos. Los virus y los hongos son los responsables actuales de muchos estados clínicos que no fueron conocidos anteriormente.

La medicación antibacteriana y viral depende del aislamiento e identificación de los organismos infectantes, así como también de la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. En contados casos disponemos de esa información cuando se inicia el tratamiento, pero en otras circunstancias, el reconocimiento de la infección se basa en los datos clínicos y la sospecha de su posible etiología, para iniciar el empleo de un fármaco, de manera empírica. Por ejemplo, la causa más común de infecciones urinarias es la Escherichia coli, la respuesta médica será con un compuesto que tenga un espectro de acción selectivo para el referido microorganismo. El control de las infecciones nosocomiales de vías urinarias es muy diferente, porque otras bacterias son generalmente las causantes de ese proceso y suelen presentar resistencia a muchos antibióticos.

Las heridas abdominales pueden deberse a Staphylococus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacteroides fragilis. Una infección luego de la mordedura de un animal sugiere la presencia de Pasteurella multocida. La celulitis en pacientes diabéticos, a su vez, nos hace pensar en el Streptococcus hemolítico, Staphylococcus aureus y en gérmenes anaerobios.

La identificación de los patógenos responsables no puede ser posible antes de 24 a 48 horas, tiempo en el cual la enfermedad puede progresar si la terapia no ha sido iniciada.

Es necesaria la obtención de muestras para el examen bacteriológico. La coloración Gram es simple, económica y constituye un método rápido para diferenciar a las bacterias de los virus, y sobre todo conocer la susceptibilidad de los patógenos gram positivos y gram negativos a los antibióticos disponibles; en tanto, la diferente estructura de la pared y las variaciones genómicas imponen comportamientos diferentes frente a la variedad de antimicrobianos.

Debido al inmenso número de agentes antimicrobianos, se ha optado por seleccionar uno o varios compuestos como representantes de su grupo. Por ejemplo, entre las cefalosporinas de primera generación, la cefalotina, es la droga que representa el espectro de acción de cefapirina, cefazolina, cefalexina, cefradina y cefaclor.

Algunos microorganismos son sensibles para el mismo grupo de antibióticos, en cuyo caso se debe escoger el más selectivo contra los patógenos identificados, el de menores efectos indeseables y de bajo costo. Por ejemplo, Pseudomona aeruginosa puede requerir 2 a 4 mg/ml de gentamicina o tobramicina para ser inhibida, aunque las concentraciones plasmáticas superiores a 10 mg/ml pueden producir ototoxicidad o nefrotoxicidad. Las cefalosporinas de tercera generación también son activas contra algunas cepas de Pseudomonas, pero son muy costosas. La amikacina es otra alternativa porque tiene menor número de cepas resistentes. El médico debe escoger el antibiótico más efectivo no contra la Pseudomona, sino para el paciente que en este momento clínico está infectado con este germen.

La consideración de los sitios donde ocurre un proceso infeccioso con una actividad fagocitaria pobre, como las válvulas del corazón, el fluido espinal o en individuos con disminución del complemento leucocitario o inmunoglobulinas, debe orientar el uso de agentes bactericidas en lugar de las drogas bacteriostáticas. La destrucción del neumococo es apoyada por la acción de los macrófagos y polimorfonucleares, en los pacientes con un sistema inmunocompetente.

Individuos con enfermedades del sistema linfático, como leucemia linfocítica crónica o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pueden tener episodios recurrentes de infecciones por el mal funcionamiento de las células fagocitarias que deben interferir con la eliminación de los organismos.

En cierto tipo de infecciones también son necesarios los antibióticos bactericidas, tales como endocarditis, meningitis, en las cuales se requieren concentra-

ciones de antimicrobianos de 4 a 16 veces sobre las concentraciones inhibitorias mínimas. Cefamándole inhibe al Haemophilus influenzae, pero no cura la mayoría de pacientes con meningitis debidas a este germen, porque los niveles en el líquido cefalorraquídeo son escasos. La amoxicilina inhibe a las especies de Shigella que carecen de betalactamasas, pero fracasa en el tratamiento de pacientes con Shigella disentérica, porque los niveles alcanzados con el antibiótico en el colon son muy bajos, debido a su buena absorción por vía oral.

También ciertos organismos pueden sobrevivir dentro de las células fagocitarias, tal es el caso de Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Brucella abortus, Salmonella typhi. Los agentes antimicrobianos que no tienen la propiedad de ingresar a las células fagocitarias, usualmente no erradican la infección causada por estos organismos. El éxito de isoniacida y rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis se debe a que estos compuestos penetran en las células mononucleares.

La Legionella es resistente a muchos medicamentos betalactámicos, por la presencia de betalactamasas en el espacio periplasmático. Aunque algunas cefalosporinas destruyen a la Legionella in vitro, estos fármacos no curan la infección causada por el microorganismo, debido a que los antibióticos betalactámicos no entran en las células fagocitarias. Sin embargo eritromicina, rifampicina y quinolonas, que llegan a los macrófagos, son efectivas en la curación de las infecciones causadas por Legionellas.

Los antibióticos que no se introducen en las células fagocitarias pueden ser efectivos en la curación de las enfermedades causadas por organismos intracelulares, como S. typhi o Listeria, si el antimicrobiano es suministrado durante un prolongado período. La ampicilina cura la infección causada por S. typhi o Listeria cuando la terapia es continuada por 2 ó 3 semanas.

CONCEPTOS BÁSICOS

Antibiótico.- Es la sustancia química natural que tiene actividad contra microorganismos específicos a los cuales destruye o inhibe su crecimiento.

Con el advenimiento de nuevos preparados sintéticos con propiedades similares a los antibióticos, se ha introducido el término **antimicrobiano**, para describir a todos los elementos con actividad antibacteriana, sean estos de origen natural o sintético.

Son **bactericidas** aquellos antibióticos que producen la muerte del agente infeccioso, como ocurre con penicilinas, aminoglucósidos, quinolonas.

Son **bacteriostáticos** aquellos que inhiben el crecimiento y replicación bacteriana siendo necesario el concurso del sistema macrofágico para su eliminación del organismo; al suspender el antibiótico, los gérmenes no eliminados volverán a replicarse, es el caso de tetraciclinas, sulfas, macrólidos.

Sepsis, infección sistémica asociada con la presencia de bacterias o sustancias tóxicas en la sangre.

Concentración inhibitoria mínima (CIM).- Es la cantidad más pequeña e indispensable del antibiótico para inhibir el crecimiento de 105 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18 horas de incubación.

Concentración bactericida mínima (CBM), es la cantidad más pequeña e indispensable del antibiótico para eliminar totalmente a 105 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18 horas de incubación. La interrelación de estos conceptos, sugiere la concentración óptima del antibacteriano en la sangre y sitios de acción para su eficacia clínica.

Estos valores se determinan in vitro pero tienen valor clínico predictivo y el terapeuta debe aspirar a que se alcancen concentraciones tisulares más altas.

Punto de corte de sensibilidad es la concentración de antimicrobiano por debajo de la cual se considera sensible una especie bacteriana.

Efecto postantibiótico. (EP). El señor Bigger en 1944 observó que en el cultivo de estafilococos expuestos a penicilina G, la betalactamasa agregada no devolvía de inmediato la turbidez del medio de cultivo; de otro lado, este mismo germen trasladado a otro medio de cultivo libre del antibiótico, no recuperaba de inmediato su capacidad de crecimiento, mostraba un "período de recuperación". Se definió este fenómeno como "efecto postantibiótico (EP) y se interpreta como la actividad bactericida residual (que persiste) después que la CIM del antibiótico en el plasma ha desaparecido.

Esta observación laboratorial fue trasladada a la clínica; en efecto, la gentamicina se administró en una dosis diaria en lugar de hacerlo en 3-4 veces, obervándose que la dosis del antibiótico se mantuvo el riesgo de toxicidad fue menor, el coste del tratamiento fue menor y la adherencia del paciente mejoró. El EP ha sido demostrado actualmente en casi

todos los antimicrobianos, incluso en antimicóticos. El mecanismo no es claro, depende de la concentración del antibiótico y parece producirse por liberación progresiva de la sustancia desde los sitios de ligadura con las proteínas blanco del microbio.

Cepas sensibles.- Se reconocen como cepas sensibles al grupo de microorganismos que pueden ser inhibidos o destruidos por la concentración farmacológica de un agente antimicrobiano. Por lo regular, este efecto varía cuando las pruebas se realizan in vitro e in vivo; así pues, cepas muy sensibles a determinados antibióticos en el laboratorio, no lo son de la misma manera cuando el medicamento es utilizado en la práctica clínica.

Cepas resistentes.- Son aquellas especies de colonias bacterianas cuya ascendencia común es conocida y que, sin perder sus características particulares, no responden a la acción de los antibióticos, a los cuales la generalidad de sus congéneres son sensibles.

El aparecimiento de cepas resistentes puede tener un origen genético o no genético. En el primer caso, en el cromosoma de las bacterias se observa el aparecimiento de mutaciones que son las responsables de la falta de susceptibilidad a un determinado antimicrobiano. En cambio, la resistencia de origen no genético se presenta por la incorporación al citoplasma bacteriano de partículas de ADN que pueden transmitirse de una bacteria a otra y autoduplicarse.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD (Antibiograma)

Es la técnica utilizada para establecer a qué antibiótico presenta mayor sensibilidad un germen causante de infección. El objetivo más importante es conocer cual es el antibiótico de primera elección para un tratamiento eficaz.

La prueba se fundamenta en la reacción de sensibilidad o rechazo por parte de los microorganismos hacia el antibiótico.

Para la realización del estudio, se deben observar pautas estrictas, con el objeto de que sus resultados sean confiables.

Actualmente se emplea el método BAUER KIRBY que regula la realización del antibiograma, dentro de ciertos parámetros: discos de antibacterianos de concentración conocida; medio de cultivo basal; tiempo de incubación apropiado; medida del diámetro de la zona de inhibición, con precisión milimétrica, etc.

Indicaciones.- De manera esquemática, las siguientes circunstancias justifican el empleo de pruebas de sensibilidad:

1. Para determinar la sensibilidad de las especies bacterianas.

2. Cuando la terapéutica empleada ha fracasado y necesitamos conocer la susceptibilidad de los microorganismos, sus resistencias, etc.

3. Cuando existen polimicroorganismos, a veces, después de un tratamiento antibiótico mal conducido.

4. En infecciones de relativa importancia, el conocimiento del poder bacteriostático del fármaco permite instaurar un tratamiento a dosis exactas.

5. En infecciones graves se debe valorar el efecto bactericida de una o varias drogas. Según la dosis: bajas o altas, éstas serán bacteriostáticas o bactericidas respectivamente.

6. Para determinar el sinergismo o antagonismo de dos o más clases de antibióticos.

Es importante conocer que un antibiograma también puede dar resultados falsos positivos o falsos negativos, por tanto no deben constituir el único elemento para dirigir un tratamiento eficaz.

Ventajas.

1. Es esencial para el tratamiento correcto de la mayoría de las infecciones graves.

2. Por lo general, los agentes activos in vitro son eficaces dentro del organismo humano.

3. La identificación del germen nos permite predecir la severidad de las infecciones y sus implicaciones clínicas.

Desventajas.

1. Falta de correlación de algunos antibióticos frente a determinados patógenos, la sensibilidad in vitro y la efectividad clínica pueden ser diferentes.

2. El gran número de antimicrobianos ha impedido que los laboratorios puedan estudiar a todos

ellos, comparándolos con otros, que generalmente son los representantes de la familia antibiótica.

3. La mayor parte de pruebas de sensibilidad no identifican fácilmente a las subpoblaciones resistentes.

4. El análisis carece de utilidad para muchos microorganismos de crecimiento lento o con gran especificidad, y no se ha estandarizado aún el método para las bacterias anaerobias.

5. La lectura de los resultados que se obtienen con la prueba de susceptibilidad a los fármacos hay que hacerla con prolijidad, puesto que es imperioso observar detenidamente la acción de cada compuesto sobre las bacterias cuya sensibilidad se investiga.

Interpretación del antibiograma.- La interpretación de los datos provenientes del estudio se hace según la dimensión alcanzada por el diámetro del halo que se forma por la inhibición bacteriana:

Sensible o muy sensible, diámetro de 14-15 mm. Moderadamente sensible, diámetro de 10-15 mm. Resistente relativo, diámetro < de 10 mm. Resistente definitivo, diámetro < de 6 mm.

TABLA 86-I

Clasificación de los antimicrobianos según la estructura química

GRUPO	SUBGRUPO	DERIVADOS IMPORTANTES	
I. BETALACTAMICOS A. PENICILINAS	BENCILPENICILINAS	Bencilpenicilina sódica Bencilpenicilina procaína Bencilpenicilina benzatínica	
	FENOXIPENICILINAS	Fenoxiimetilpenicilina Propicilina	
	AMINOBENCILPENICILINAS	Ampicilina Amoxicilina Ciclacilina Mietacilina	
	CARBOXIPENICILINAS	Carbenicilina Ticarcilina	
	IPSOXAZOLICAS	Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina	
	CARBOXI Y UREIDOPENICILINAS	Carbenicilina Azlocilina Piperacilina	
B. CEFALOSPORINAS	PRIMERA GENERACION	Cefalotina Cefaloridina Cefazolina Cefapirina Cefalexina	Cefadroxilo Cefacitrilo Cefaloglicina Cefradina
	SEGUNDA GENERACION	Cefuroxima Cefamandol Cefoxitina Cefatricina	Cefaclor Cefotian Cefonicid Ceforanida
	TERCERA GENERACION	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftazidima Moxalactam	Cefoperazona Ceftriazone Cefotetan Cefmenoxima
	CUARTA GENERACION	Cefepime	
C. OTROS BETALACTAMICOS	MONOBACTAMICOS	Aztreonam Carumonam	

CONT. TABLA 86-I

	CARBAPENEMICOS	Imipenem Meropenem Ertapenem
	CARBACEFEMES	Loracarbef
	INHIBIDORES DE B-LACTAMASA	Acido clavulánico Sulbactam
II. AMINOGLUCOSIDOS		Estreptomicina, gentamicina, amikacina, espectinomicina, neomicina, netilmicina, dibekacina, sisomicina
III. CLORANFENICOL Y TETRACICLINA	CLORANFENICOL Y DERIVADOS	Cloranfenicol Tiamfenicol
	TETRACICLINAS	Tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina
	GLICILCICLINAS	Tigeciclina.
IV. MACROLIDOS Y LINCOSAMIDAS	MACROLIDOS Y KETÓLIDOS	Eritromicina, josamicina, azitromicina Oleandomicina, claritromicina. Telitromicina
	LINCOSAMIDAS	Lincomicina, clindamicina
V. POLIPEPTIDOS		Polimixina B Colistina
VI. GLUCOPEPTIDOS		Vancomicina Teicoplanina
VII OXAZOLIDINONAS		Linezolid Eperezalid
VIII. ESTREPTOGRAMINAS		Quinupristina Dalfopristina
IX QUINOLONAS	SIMPLES	Acido nalidíxico cinoxacina Acido pipemídico
	FLUORADAS	Norfloxacina Ciprofloxacina Enoxacina Espafloxacina
X. PLEUROMUTILINAS		Detapamulin
XI. SULFONAMIDAS		Sulfadiazina Sulfazalacina
XII. NITROFURANTOINAS		Nitrofurantoína Nitrofurazona Nifuratel

CLASIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Se han realizado varias clasificaciones y todas ellas se modifican en la medida que ingresan nuevos conocimientos a la literatura caientífica. Una forma de agruparlos se basa en la estructura química de los antibióticos, clasificación que se resume en la tabla 86-1.

De acuerdo con el **mecanismo de acción** se consideran 7 grupos:

1. **Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular** incluyen:

   a) Inhibidores de la síntesis de monómeros de mureína: fosfomicina, cicloserina, bacitracina.

   b) Inhibidores de transpeptidación: penicilinas, cefalosporinas.

   c) Inhibidores de la polimerización de la mureína: vancomicina, teicoplanin, telavancin.

2. **Antibióticos que afectan la permeabilidad de la membrana celular,** conduciendo a la fuga de las inclusiones intracelulares. A esta categoría pertenecen: polimixina, colimicina, nistatina y anfotericiana B, daptomicina.

3. **Los antibióticos que afectan la función de los ribosomas bacterianos**, inhibiendo la síntesis de proteínas, en la porción 50 S. Estos agentes son bacteriostáticos, tales como: cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos.

4. **Los antimicrobianos que se unen a la subunidad ribosomal 30 S** y alteran la síntesis proteica, lo que confiere al fármaco una capacidad bactericida, representada por los aminoglucósidos.

5. Los compuestos que **afectan el metabolismo del ácido nucleico,** como la rifampicina que inhibe a la RNA polimerasa, y las quinolonas que limitan la síntesis de DNA, inhibiendo las topoisomerasas.

6. **Los antimetabolitos,** afectan la síntesis de ácido fólico y PABA bacterianos entre los cuales están la trimetropima y las sulfonamidas.

7. **Los análogos del ácido nucleico**, como la vidarabina, aciclovir, ganciclovir, tribavirin, zidovudina. Los fármacos mencionados se fijan a las enzimas virales que son fundamentales para la síntesis de DNA y por lo tanto detienen la replicación viral. Se dispone en la actualidad de inhibidores de proteasa que limitan la producción de virus infectantes en las células afectadas, y diferentes inhibidores de la transcriptasa reversa con acción sinérgica para combatir el VIH.

Entre las drogas que tienen efecto antiviral, que sirven como moduladores del sistema inmune, está el inosiplex, prescrito en lesiones mucocutáneas por herpes simplex I y II. En la tabla 86-II el lector encontrará una guía de selección de antimicrobianos para diferentes procesos patológicos.

PAUTAS DE SELECCIÓN

La selección apropiada de un fármaco es un procedimiento complejo que requiere buen criterio clínico y un conocimiento detallado de varios factores. Algunas directrices se discuten a continuación:

1. ESTUDIO DEL PACIENTE

Es importante obtener datos precisos sobre patologías subyacentes, condiciones orgánicas, estado inmunológico para realizar un análisis correcto. La edad merece una consideración particular, porque existen fármacos que no pueden utilizarse en diferentes etapas de la vida: las sulfonamidas se contraindican en las embarazadas o recién nacidos, pues la ligadura a las proteínas séricas desplazan las bilirrubinas y ocasionan kernicterus. Los prematuros y recién nacidos producen una inadecuada cantidad de glucoroniltransferasa, enzima que inactiva el cloranfenicol, y algunos pacientes corren el riesgo de sufrir el síndrome gris. Las tetraciclinas tampoco deben ser administradas a embarazadas, recién nacidos o niños menores de 8 años de edad, si pretendemos evitar decoloración de la dentadura e hipoplasia del esmalte dentario.

El resultado de los estudios de la función renal, condiciona la dosis de los fármacos que se eliminan por esta vía. En la edad avanzada la función renal decrece aproximadamente 1% por cada año de vida sobre los 30 años. Los efectos tóxicos de ciertas penicilinas, aminoglucósidos, tetraciclinas y quinolonas, se desarrollan ante la marcada pérdida de la función renal.

De manera análoga, el comportamiento hepático es primordial, porque algunos agentes antimicrobianos son metabolizados a ese nivel, tales compuestos comprenden ciertos macrólidos, rifampicina, imidazoles, cloranfenicol, quinolonas.

Determinados fármacos también pueden producir hemolisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, como la sulfurazorine, cloranfenicol, piremetamina y varias sulfonas.

La polineuritis ha sido reportada con frecuencia como complicación de la terapia con isoniazida en individuos que se caracterizan por tener un bajo nivel de acetilación en el hígado.

El sitio de la infección es un factor determinante para el empleo del antibiótico, por ejemplo el líquido espinal y las válvulas del corazón requieren dosis elevadas de antimicrobianos, para que éstos sean efectivos.

Un lugar o caso infectado puede ser particularmente refractario al tratamiento como hueso o tejidos desvitalizados; en pacientes diabéticos; o en otros que presentan insuficiente perfusión, debida a daños vasculares.

Los aminoglucósidos son menos efectivos en abscesos producidos por anaerobios, ya que requieren de un ambiente aerobio para desarrollar su actividad antimicrobiana. También son menos efectivos a un pH ácido (el pH en un pulmón infectado es de 6.4 a 6.5).

Los pacientes con miastenia grave u otros problemas neuromusculares, parecen ser propensos al efecto del bloqueo neuromuscular de aminoglucósidos, polimixina y colistina.

Existen determinadas condiciones que contribuyen a la persistencia de microorganismos en los abscesos y hematomas: falla de circulación reducción de los anticuerpos, del complemento y leucocitos. Por

esto es necesario el drenaje tanto de los abscesos como de los hematomas, para lograr una recuperación rápida.

La quimioterapia frecuentemente es inefectiva cuando existen cuerpos extraños tales como catéteres, sondas, prótesis, por lo que tienen que ser retirados para que ceda el cuadro clínico.

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

La iniciación óptima del tratamiento antimicrobiano se fundamenta en la identificación de los agentes infecciosos. Como el empleo de la terapia puede ser necesaria antes de conocer el informe bacteriológico, es importante diagnosticar la enfermedad que puede sugerir la etiología correspondiente. (Tabla 86-III).

Tabla 86. II
Selección de antimicrobianos según el tipo de infección

CUADROS CLINICOS	MICROORGANISMOS	ANTIBIOTICOS
Angina Erisipela Impétigo Escarlatina Artritis	Estreptoco A	1. Penicilinas G y V 2. Clindamicina 3. Claritromicina
Infecciones pulmonares Otitis Sinusitis Meningitis	Neumococos	1. Penicilinas G y V 2. Cefalosporinas (G1) 3. Eritromicina 4. Amoxicilina
Infecciones cutáneas Infecciones óseas Infeccciones pulmonares Sepuraciones profundas Septicemias	Estafilococos -meticilino sensible Estafilococos -meticilino resistente	1. Nafcilina 2. Cefalosporina (G1) 1. Vancomicina 2. Dalfopristina 3. Daptomicina
Meningitis	Meningococo	1. Penicilina G 2. Ceftriaxona 2 Cotrimoxazol 3. Cloranfenicol
Blenorragia Prostatitis Infecciones ginecológicas Septicemias	Gonococo	1. Ceftriaxona 2. Cefixima 3. Espectinomicina 4. Cotrimoxazol 5. Fluorquinolona
Infecciones de oído Conjuntivitis Sinusitis Infecciones broncopulmonares Meningitis Infecciones varias	Haemophilus influenzae	1. Cefotaxina 2. Cefuroxima 3. Ciprofloxacina
Infecciones urinarias Infecciones biliares Infecciones digestivas	Escherichia coli	1. Ampicilina 2. Aminoglucósidos 3. Cefalosporina (G1) 4. Carbenicilina. 5. Cotrimoxazol
Infecciones urinarias Infecciones pulmonares	Klebsiellas	1. Cefalosporinas (G1-3) 2. Fluorquinolona 3. Animoglicósido

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST OMNIUM SCIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

CONT. TABLA 86-II

Infecciones hepatobiliares		4. Sulfametoxazol-trimetoprim 5. Mezlocilina o piperacilina
Infeccciones digestivas Fiebre tifoidea Infecciones óseas Infecciones varias	Salmonellasa	1. Fluorquinolona 2. Ceftriaxona 3. Ampicilina
Infecciones pulmonares Infecciones genitales Infecciones peritoneales	Bacteroides fragilis	1. Metronidazol 2. Clindamicina 3. Imipenem
Infecciones urinarias Infecciones varias	Pseudomona aeruginosa	1. Carbenicilina 2. Cefalosporinas (G3) 3. Aminoglucósido + Quinolona
Sifilis	Treponema	1. Penicilina G 2. Tetraciclina 3. Eritromicina

3. CONOCIMIENTO DEL FÁRMACO

El estudio de la farmacología clínica de los agentes antimicrobianos es indispensable para el manejo de programas terapéuticos efectivos.

La farmacoquinesis nos aportará con las características de absorción, destino y excreción del antibiótico. De acuerdo a esas particularidades, podremos saber si un fármaco conviene o no; si su concentración sérica, su ligadura proteica, su difusión a los tejidos, es adecuada; la vida media nos permitirá considerar los intervalos de reposición da cada dosis; las concentraciones inhibitorias mínimas el sitio de la infección, los mecanismos de defensa del huésped, deben estimarse para determinar la dosis y frecuencia con que se administran los compuestos. Un elemento complementario a estas consideraciones es el efecto post-antibiótico, mediante el cual los microorganismos no proliferan durante varias horas, después de la exposición a los medicamentos.

La farmacovigilancia: el reconocimiento de los efectos indeseables, la respuesta al tratamiento, las interacciones farmacológicas, son también aspectos-complementarios para una correcta utilización de un producto antibacteriano.

ASOCIACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Se han presentado algunas razones para justificar el uso de combinaciones de antibióticos.

1. Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas.- En algunos casos no es posible identificar inicialmente los tipos de microorganismos que están provocando la infección y se presume que esta es causada por múltiples bacterias. Por ejemplo, abscesos intraabdomínales, pulmonares, hepáticos, cerebrales y del tracto genital. Un caso típico constituye el tratamiento de infecciones pélvicas, en las cuales están presentes los N. gonorroheae, especies de bacteroides y Chlamydia trachomatis. Una cefalosporina que sea estable ante la presencia de betalactamasa, activa contra anaerobios, se puede combinar con tetraciclinas, que impiden la proliferación de la Chlamydia y tienen efecto contra microorganismos intracelulares.

Después de la perforación de una víscera como el colon, generalmente ocurre contaminación por Enterobacteriáceas aerobias, cocos gram positivos anaerobios y aerobios (estreptococo), bacilos anaerobios como Bacteroides fragilis, y bacilos gram positivos anaerobios, como las especies de clostridium. Mientras que una droga sólo puede ser eficaz para un tipo de infección, y no para otras, una combinación apropiada sería la de un aminoglucósido para las Enterobacteriáceas; clindamicina o metronidazol para los microorganismos anaerobios, incluido B. fragilis.

2. Tratamiento de infecciones graves de causa desconocida.- El objetivo de la combinación de antibacterianos, en esta circunstancia, es proveer una cobertura que contrarreste a todos los microorganismos involucrados. Estas asociaciones se justifican en infecciones de sujetos inmunodeprimidos.

3. Aumento de la actividad antibacteriana.- El incremento del efecto antimicrobiano de los antibióticos al asociarlos permite reducir la dosis de uno de ellos y eliminar una probable toxicidad. Con la combinación de dosis bajas de tres diferentes sulfonamidas, se obtienen los mismos efectos terapéuticos que con dosis completas de una sulfonamida, pero sin el riesgo de cristaluria. También se ha progresado en el control de las infecciones fúngicas, un caso representativo constituye la meningitis criptocócica, el empleo de flucitocina y anfotericina B durante 6 semanas, es tan eficaz como una dosis mayor de anfotericina B durante 6 semanas, reduciendo así su posible toxicidad.

El tratamiento de la endocarditis enterocócica con penicilina sola, ocasiona frecuentes recaídas, mientras que la medicación complementaria es curativa (penicilinas y aminoglucósidos). Cuando la endocarditis es causada por cepas de Streptococcus viridans, el curso clínico de la enfermedad puede mejorar si se usa penicilina y estreptomicina.

Las sulfonamidas y trimetoprima son sinérgicas contra infecciones producidas por bacterias que suelen ser resistentes a las sulfonamidas solas.

4. Prevención de resistencia microbiana. Esta indicación, en realidad, se ha usado ampliamente en el tratamiento de la tuberculosis, donde el empleo simultáneo de dos o más fármacos, reduce el desarrollo de resistencia en el bacilo tuberculoso; la quimioterapia combinada contra el VIH es otro ejemplo.

Aparte de estas cuatro razones que justifican la combinación de antimicrobianos, es necesario tener presente que también pueden presentarse algunos riesgos: toxicidad, selección de microorganismos resistentes, sobreinfecciones, antagonismo (bacteriostáticos y bactericidas). La penicilina requiere de una fase activa de proliferación bacteriana para que actúe con efectividad, en cambio si se la asocia con un bacteriostático, disminuiría su acción. El cloranfenicol es generalmente considerado bacteriostático contra muchos microorganismos tales como E. coli, pero es bactericida contra varias cepas de Streptococcus pneumoniae o Haemophilus influenzae, en cuyo caso la penicilina no interfiere con el cloranfenicol.

PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS

La terapia profiláctica es beneficiosa en muchas situaciones y previene infecciones provocadas por bacterias específicas.

La quimioprofilaxis se ha indicado principalmente para cuatro situaciones:

1. Para proteger a personas sanas de la invasión de bacterias específicas a las que están expuestas en determinadas condiciones. El uso de la penicilina G para prevenir la infección por Streptococcus grupo A. gonorrea o sífilis, ha sido demostrado. También el empleo intermitente de trimetoprima y sulfametoxazol para eliminar infecciones recurrentes del tracto urinario, causadas generalmente por E. coli, tiene reconocida experiencia. El uso de rifampicina, minociclina o sulfadiazina permite evitar la enfermedad meningocócica.

2. Para prevenir la infección secundaria en pacientes que adolecen otras patologías, por ejemplo enfermos que se encuentran en estado de coma o usan respiradores.

3. Para prevenir la endocarditis en los pacientes con lesiones valvulares o estructurales del corazón, que están sometidos a procedimientos quirúrgicos.

4. Profilaxis de procedimientos quirúrgicos. Tiene por objeto reducir la prevalencia de infección en el sitio o contornos de la herida quirúrgica o disminuir la extensión de la infección en procesos que se conoce están previamente contaminados como el caso de cirugía colorectal. Esta infección suele ocurrir en 7% de todas las cirugías, prolonga la hospitalización por una semana y se calcula en USA una inversión anual de 10 millones de dólares. De ser escogida esta profilaxis basta 1 g. IV de cefazolina una hora de la intervención. Téngase presente sin embargo, que los beneficios de la profilaxis son controversiales y no puede aplicarse de modo universal, por ejemplo: cirugía urológica con orina estéril no justifica antibiótico profiláctico.

Aunque no se conocen datos definidos que apoyen el uso de antibióticos durante la colocación de válvulas cardíacas o dispositivos ortopédicos, las complicaciones de la infección son tan severas que la mayor parte de especialistas aceptan la prevención con antibacterianos en los casos referidos.

TABLA 86 - III

CLASIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS INFECTANTES

1. BACTERIAS							
A. AEROBIAS				B. ANAEROBIAS			
GRAM POSITIVAS		GRAM NEGATIVAS		GRAM POSITIVAS		GRAM NEGATIVAS	
COCOS	BACILOS	COCOS	BACILOS	COCOS	BACILOS	COCOS	BACILOS
Estreptococo Neumococo Viridans Grupo A Estafilococo Aureus Epidermis Enterococo	Corinebact Listeria	Moraxella Neiseria Meningitis Gonoerhoeae	Enterobacteria E.Coli Klebsiella Salmonela Proteus Campilobacter Pseudomona Helicobacter Haemofilus	Peptococos Peptoestrep Tococos	Clostridio Perfringes Tetani Dificile Propinobacte-rium acnes	-	Bacteorides Fragilis Melanino genicus Fusobacterium Prevotella

2. HONGOS		3. CLAMIDIA	4. VIRUS	
Aspergilus Candida Coccidioides Criptococus	Histoplasma Mucor Tinea Tricofiton	Tracomatis Pneumoniae Psittaci	Influenza Hepatitis VIH Rubeola	Herpes Citomegalovirus Epsein -Barr

5.RICKETSIAS	6. MICOPLASMA	7. ESPIROQUETAS	8.MICOBACTERIAS
Fiebre montañas rocosas Ureaplasma	Neumoniae Homini	Treponema pallidum Borrellia	Tuberculosis Avium

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BASSI, C, VESENT1NE, S. CAMPEDELLI, A: A randomized multicenter clinical trial of Antibiotic propylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with Imipenem. Surg Gynecol Obster 176:480-483, 1993.

CROSBY, HA. et al: Antibiotic-induced release of endotoxin from bacterial in vitro. J Med Microbiol 40: 23-30, 1994.

FEINBERG, MB.: Changing the natural history of HIV disease. Lancet 348: 239-246, 1996.

HARRISON, S. et al: Principles of Internal Medicine. Therapy and Prophylaxis of Bacterial infections. Interamericana. España. 14th Ed., 2004

MÁNDELE, D. et al. Enfermedades infecciosas. Ed. Panamericana, Buenos Aires-Argentina. 5th ed. 2001.

MENSA J. Guía antimicrobiana 14ta. edición Masson, Barcelona-España 2004.

O'BRIEN, WA. et al: Changes in plasma HIV-1 RNA an CD4 + lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS.N Engl J Med 334: 426-431, 1996.

PLATT, R. et al: Perioperative antibiotics prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 322: 153, 1990.

THIRION DJ, GUGLIENMO BJ. Antimicrobial Prophylaxis for surgical Procedures. In: Mary Anne Koda-Kimble: Applied Therapeutics. Lippincot Williams and Wilkins chapter 57, 2009.

UHL, W., SCHRANG, HJ, WHEATLEY, AM, BÜCHLER, MW.: The role of infection in acute Pancreatitis. Dig Surg 11:214-219., 1995.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 87

RESISTENCIA BACTERIANA

Jeannete Zurita Salinas.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos es un problema serio de salud pública que involucra a todos los países alrededor del mundo. Conocido el problema, la industria farmacéutica ha realizado muchos esfuerzos para descubrir nuevos agentes pero no han sido tan halagadores los hallazgos, la mayoría son derivados de drogas ya conocidas y en realidad en los últimos veinte años apenas pocas familias han sido descubiertas: oxazolidinonas, estreptograminas, pleuromutilinas, glicilglicinas. Además, descubrir nuevos antimicrobianos puede demandar por lo menos unos veinte años y cada vez, los que logran salir al mercado son más y más costosos. Lo más grave es que una vez puesto el producto en circulación para uso clínico, la resistencia no tarda en aparecer. (Tabla 87.I)

Uno de los mayores impactos que ha tenido la resistencia bacteriana es el económico. Se estima por ejemplo que las infecciones con microorganismos resistentes a la penicilina y a la meticilina en los Estados Unidos tienen un costo anual de 530 billones de dólares. Estos costos elevados han determinado que en los países en vías de desarrollo los nuevos antibacterianos no sean de fácil acceso para la población.

Uno de los factores que ha contribuido a la emergencia de la resistencia es el incremento del volumen de los agentes antimicrobianos particularmente los antibacterianos que son usados hoy en día. Se estima que entre 35 millones a 50 millones de libras de antibacterianos son producidas anualmente en USA solamente para uso en medicina humana y, de acuerdo a la OMS (año 2000) el uso en veterinaria alcanza los 4,9 billones de dólares

En los años recientes, también se ha considerado como contribuyente a este fenómeno al uso de antimicrobianos en los hogares; varios estudios indican que las bacterias con resistencia a los químicos utilizados en los productos de limpieza del hogar muestran una disminución en la sensibilidad a los antibacterianos. Por lo que se enfatiza que el lavado con agua y jabón es suficiente para mantener la higiene y limpieza de los individuos en los hogares.

Es importante distinguir las diversas formas o mecanismos que un microorganismo tiene para demostrar su resistencia a los antimicrobianos. La resistencia bacteriana puede ser intrínseca o adquirida y puede ser analizada desde el punto de vista

TABLA 87-I
Aparición de la resistencia luego de la introducción del antibacteriano para uso clínico

ANTIBACTERIANO	BACTERIA	INTRODUCCION CLÍNICA AÑO	RESISTENCIA AÑO REPORTE
Penicilina	Staphylococcus	1943	1947
	Str.pneumoniae	1943	1976
Oxacilina	Staphylococcus	1960	1961
Vancomicina	Enterococcus	1956	1986
Vancomicina	Staphylococcus	1980	2002
Linezolid	Enterococcus	2000	2002

poblacional, farmacocinético, molecular, farmacodinámico y naturalmente el clínico.

La resistencia intrínseca de una bacteria a un antibacteriano se caracteriza por el hecho que es inherente a una especie en particular, estos microorganismos pueden perder los sitios blancos o poseer barreras naturales evitando que el agente antimicrobiano actúe al no poder alcanzar su objetivo. Es una propiedad innata de la bacteria y pueden estar involucrados uno o varios mecanismos de resistencia. Ejemplos de este tipo de resistencia intrínseca, "natural" o "salvaje" se encuentran en la tabla 87-II. El conocer la resistencia intrínseca es útil para la identificación bacteriana y el laboratorio de microbiología no debe reportar esta resistencia dentro del informe de prueba de susceptibilidad antibacteriana (anteriormente conocido como antibiograma).

Resistencia adquirida es un verdadero cambio en la composición genética de la bacteria de tal manera que, si un antibacteriano alguna vez tuvo actividad sobre esa bacteria, al adquirir resistencia éste ya no es más efectivo. Hoy en día, este tipo de resistencia es muy frecuente debido a abuso y uso masivo de los antibacterianos La tolerancia debe ser considerada como un tipo de resistencia adquirida a pesar que el organismo permanece sensible a la droga. Los antibacterianos actúan interfiriendo algún mecanismo del metabolismo del microbiano.

En esta continua lucha por la supervivencia las bacterias han desarrollado muy diversos mecanismos para evitar la acción de estos antibacterianos.

Hay **varios mecanismos de resistencia, sin embargo los** principales son cinco:

1.- Modificación enzimática del antibiótico: las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Las β-lactamasas son las más conocidas, son proteínas capaces de hidrolizar el anillo β-lactámico que poseen los antibióticos de esta familia. De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.

2.- Bombas de salida o eflujo: operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas.

3.- Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: las bacterias pueden generar cambios de la doble-capa lipídica, aunque la permeabilidad de la membrana se ve alterada, principalmente, por cambios en las porinas. Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos. Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa no permita el paso de estos agentes al espacio periplásmico.

4.- Alteraciones del sitio de acción: las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de ésta. Este mecanismo es principalmente utilizado por las bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos β-lactámicos a nivel de las proteínas unidoras de penicilinas.

TABLA 87-II
Resistencia intrínseca y mecanismo de acción

Microorganismo	Mecanismo presente	Resistencia intrínseca[a]
Enterococcus spp	Pobre afinidad a las proteínas fijadoras de penicilinas (PFP)	Cefalosporinas
Enterococcus spp	Resistencia de bajo nivel por la incapacidad del aminoglucósido de penetrar la pared celular[b]	Aminoglucósidos
Klebsiella pneumoniae	Producción de una β-lactamasa de espectro ampliado (BLEA)[c]	Ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina
Enterobacter spp y Serratia spp	Producción de una β-lactamasa cromosómica del tipo AMP-C[d]	Ampicilina amoxicilina, cefalosporinas de primera y segunda generación y cefamicinas (cefoxitina)
Providencia stuartii	Presencia de una enzima modificante de localización cromosómica AAC(2')-Ia	Gentamicina, tobramicina, netilmicina, dibekacina. No afecta a amikacina ni kanamicina
Proteus penneri	Producción de una β-lactamasa denominada HugA similar a la β-lactamasa CumA de *P. vulgaris*. Por la resistencia que confieren a la cefuroxima, es frecuente referirse a ellas como cefuroximasas. HugA y CumA son penicilinasas cromosomáticas de clase A	Amoxicilina y cefuroxima
Proteus spp	Diversos mecanismos, uno de ellos, TetJ, participa en mecanismos de expulsión. El gen asociado es cromosómico y su expresión inducible por la presencia de tetraciclinas, aunque también se han descrito mecanismos de expulsión con expresión constitutiva. Asimismo, se ha detectado resistencia transferible asociada a plásmidos. El sistema de transporte AcrAB también se asocia a la resistencia intrínseca de algunas especies del género *Proteus* a las tetraciclinas y ala pérdida de sensibilidad frente a las glicilclinas (tigeciclina).	Tetraciclinas
Proteus spp	Presencia de un LPS característico con gran cantidad de grupos 4-amino-L-arabinosa que reducen su afinidad por los antibióticos polipeptídicos. Con ello se impide el desplazamiento de los iónes Ca^{2+} y Mg^{2+} del LPS, la desorganización de las membranas externas e internas de la pared de la bacteria y la muerte celular. Otras enterobacterias con resistencia similar a la colistina son *Providencia, Morganella, Serratia y Cedeca.*	Colistina
Proteus spp	El género *Proteus* debe ser considerado como resistente a la nitrofurantoína con independencia del valor de la CIM obtenido en las pruebas de sensibilidad. La producción de ureasa por estos microorganismos provoca la alcalinización de la orina. A pH alcalino, la nitrofurantoína pierde actividad antibacteriana.	Nitrofurantoina
Enterobacterias	Baja permeabilidad de su membrana externa	Penicilina. Oxazoil-penicilinas, clindamicina, lincomicina
Streptococcus pyogenes	Falta de producción de proteínas en la membrana externa	Aminoglucósidos
Pseudomonas Aeruginosa		Trimetoprim - sulfametoxazol
Anaerobios	Falta de producción de proteínas en la membrana externa	Aminoglucósidos
Stenotrophomonas		Penicilina
Bacilos Gram negativos	Incapacidad de atravesar la membrana celular, la molécula de vancomicina es muy grande para atravesar los canales proteicos porinas	Vancomicina

[a] **Este tipo de resistencia intrínseca no se reporta en el antibiograma**

[b] Esta resistencia puede ser superada al asociar con un β-lactámico que acctúe sobre la pared como ampicilina o vancomicina.

[c] Prácticamente todas las *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) producen cromosómica y constitutivamente bajos niveles de esta enzima, es la SHV-1 (clase A de Ambles, grupo 2b de Karen Bush). La presencia de esta enzima confiere resistencia a todo el grupo amino y carbo-xipenicilinas. Excepcionalmente puede encontrarse un aislamiento de Kpn con sensibilidad intermedia e incluso un muy pequeño número de sensibles, pero esto puede deberse a que el bajo nivel de enzima producido no es suficiente para inactivar completamente el antibacteriano. A pesar de esto, un aislamiento de Kph sensible a ampicilina debe ser confirmado en cuanto a su identificación bioquímica y su sensibilidad debido a que puede tratarse de un error en la identificación o en la prueba de susceptibilidad. Ponga atención entonces, en los aislados de Kpn sensibles a ampicilina, amoxicilina, carbenicilina y ticarcilina pues son excepcionales. Esta enzima puede ser inhibida por los inhibidores de β-lactamasas como sulbactam y ácido clavulánico.

[d] La enzima tipo AMP-C pertenece a la clase C de Ambler, grupo 1 de Karen Bush. En las cepas salvajes o silvestres, esta se expresa en forma inducible. Es reversible y son resistentes a la inhibición por los inhibidores de β-lactamasas como sulbactam y ácido clavulánico. Puede haber excepciones con las sulfonas como sulbactam y tazobactam.

5.- *Biofilms* o biopelículas: las bacterias que forman *biofilm* están protegidas de la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de los antibióticos, los mecanismos de defensa del organismo como la fagocitosis y otras amenazas ambientales. Las bacterias que forman el *biofilm* son mucho más resistentes que cuando se encuentran en estado planctónico, (estado en que las bacterias se encuentran en forma libre) requiriéndose para inhibirlas, concentraciones de antibióticos 10-1.000 veces superiores a las necesarias para conseguir el mismo efecto sobre las células planctónicas. La resistencia microbiana a los antibióticos dentro del *biofilm* se debe a múltiples mecanismos, que pueden incluso actuar de forma sinérgica, también los mecanismos clásicos funcionan en las bacterias del *biofilm*, y los genes responsables pueden transferirse entre las bacterias que constituyen el *biofilm* con facilidad. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos de resistencia bacteriana del *biofilm*, se considera que son fundamentalmente fenotípicos, ya que cuando las bacterias del *biofilm* crecen en su forma planctónica en el laboratorio, son sensibles a los antibióticos. Específicamente, la resistencia antimicrobiana de las bacterias presente en un *biofilm* puede deberse a alguno de los siguientes mecanismos:

a. Mala penetración del antimicrobiano o disminución de la difusión del antibiótico a través de la matriz extracelular del *biofilm*.
b. Acción alterada debido a condiciones ambientales.
c. Destrucción del antibiótico por enzimas.
d. Sobre-expresión de enzimas que destruyen antibióticos.
e. Bacterias persistentes. Las bacterias que, en número generalmente muy escaso, no pueden ser eliminadas por la acción antimicrobiana, se denominan persistentes.
f. Expresión de genes de resistencia específicos de los *biofilms*.

La bacteria puede utilizar uno de los mecanismos mencionados o puede hacer uso de varios de ellos para ser resistente a un antibacteriano o a varias familias de antibacterianos, en ocasiones es impresionante como con un sólo mecanismo que cambie, éste puede conferir resistencia a varios antibacterianos, por ejemplo, la mutación que causa un cambio en la diana de la pared celular del *Staphylococcus aureus* por la presencia del gen *mec* A, confiere resistencia no sólo a oxacilina sino también a todos los β-lactámicos incluidas cefalosporinas e imipenem.

MECANISMOS DE DISEMINACIÓN DE LOS GENES DE RESISTENCIA

La bacteria, que es una célula procariota, tiene una sola molécula de ADN enrollada, compacta, está unida a la membrana citoplásmica pues carece de membrana nuclear. En este único cromosoma bacteriano se encuentran todos los genes que pueden ser de dos tipos: genes estructurales y genes reguladores. Los primeros tienen secuencias de bases que codifican cadenas polipeptídicas o moléculas de ADN y los segundos únicamente tienen una función reguladora sobre los primeros. De tal manera que los genes reguladores actúan activando o deteniendo el trabajo de los genes estructurales de acuerdo con las necesidades de las bacterias.

La aparición de resistencia en un microorganismo suele ser consecuencia de una mutación, que es un cambio o alteración en la secuencia de los nucleótidos del ADN de la bacteria, no relacionados con la transferencia de material genético. Una mutación es irreversible, poco frecuente y afecta a un carácter, es decir el daño que produce es muy específico. Cuando una bacteria se hace resistente a un antibacteriano, sus descendientes suelen heredar esta característica y con el tiempo esta resistencia se difunde ampliamente entre todas las bacterias de la misma especie. Los antibacterianos no son mutagénicos sólo crean presión de selección. En otras ocasiones, los microorganismos sin necesidad de que éstos sean sus descendientes utilizando mecanismos de transferencia de material genético, conocido como **resistencia transmisible**, pueden ser capaces de transmitir la resistencia a la misma especie o a una distinta. Esto se realiza debido a la presencia de **plásmidos** y **transposones**. Actualmente se admite que los mecanismos de transferencia de material genético tienen un papel importantísimo en la diseminación de resistencia bacteriana a diversos antibacterianos. La transferencia de material genético se hace a través de un plásmido al cromosoma y puede ocurrir por un evento simple de recombinación, proceso facilitado por los transposones o puede hacerse de un plásmido a otro, es lo que se denomina "recombinación". La cadena de ADN del plásmido se abre y se suelda a la cadena del cromosoma o de otro plásmido que evidentemente aumenta de tamaño al incorporar más material genético. Los plásmidos integrados en el cromosoma pueden separarse de éste convirtiéndose de nuevo en plásmidos libres. Cuando un plásmido integrado en el cromosoma de una bacteria abandona éste para convertirse de nuevo en plásmido libre puede arrastrar pegado a él otros genes contiguos del cromosoma o dejar alguno de sus genes en el cromosoma de tal manera que puede producirse un intercambio de genes dentro de la bacteria entre el cromosoma y los plásmidos. El

gen que codifica la P-lactamasa que media la resistencia a penicilina/ampicilina en *Staphylococcus aures* está localizado en un plásmido, mientras que el gen que codifica la β-lactamasa que media la resistencia a ampicilina y ticarcilina en *Klebsiella pneumoniae* está localizado en el cromosoma.

Los plásmidos son moléculas circulares de ADN extracromosómico, son portadores de genes no esenciales para la bacteria y se replican independientemente del cromosoma bacteriano. Su tamaño es menor al del cromosoma y en una misma bacteria pueden coexistir varios de estos pedazos de ADN extra-cromosomal. La información que codifican los plásmidos no es esencial para la bacteria, aunque su presencia puede suponer ventajas frente a condiciones hostiles. Los plásmidos pueden ser determinantes de patogenicidad si codifican toxinas, o factores de virulencia; hay plásmidos sexuales que codifican los *pili* que permiten la transferencia de genes cromosómicos y los clásicos plásmidos R (determinantes de resistencia) que codifican enzimas responsables de la resistencia en bacterias gramnegativas a los antibacterianos. Los plásmidos crípticos son denominados así, debido a que su función aún no ha sido establecida.

Los mecanismos por los que las bacterias pueden adquirir material genético de otras bacterias o fagos (virus que utilizan bacterias para su desarrollo y reproducción) son:

Transformación
Transducción
Conjugación

Estos mecanismos de diseminación de los genes de resistencia ocurren fundamentalmente dentro de las mismas especies bacterianas, pero son posibles incluso entre especies bacterianas distintas. Así, al parecer la resistencia a la ampicilina de las especies *Haemophilus influenzae* fue adquirida de una *Escherichia coli*, en el intestino grueso, donde el número de bacterias alcanza la concentración de 10^{12} y esta superpoblación bacteriana favorece estos intercambios genéticos entre las bacterias.

TRANSFORMACIÓN: consiste en la incorporación por una bacteria de ADN libre presente en el medio, procedente de la lisis de otras bacterias. Este material de ADN, móvil, muy pequeño capaz de "saltar" de una bacteria a otra se denomina transposon y puede insertarse por sí mismo tanto en el cromosoma bacteriano, como en el ADN plasmídico. Una vez dentro de la bacteria receptora, el ADN ha de integrarse en el cromosoma receptor, replicándose y expresándose con éste. Muchos genes de resistencia que son mediados por plásmidos, como la producción de enzimas que bloquean a los antibacterianos β-lactámicos, tetraciclinas y aminoglucósidos, son organizados en transposones, los cuales pueden tener un rango de huéspedes bacterianos mucho mayor que la de los plásmidos.

Los transposones conjugativos de las bacterias grampositivas son capaces de transferirse directamente sin la presencia de plásmidos.

TRANSDUCCIÓN: transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra utilizando como vehículo un bacteriófago. Estos se replican dentro de las células bacterianas hasta lisar la célula o pueden integrarse en el genoma sin producir la muerte.

CONJUGACIÓN: consiste en el intercambio de material genético entre dos bacterias (donante y receptora) mediante contacto físico entre ambas. En bacterias gramnegativas la unión del donante y receptor se efectúa mediante los ***pili*** conjugativos que posee el donante. Los *pili* conjugativos son estructuras en forma de tubo hueco que unen al donante con el receptor y a través de las cuales pasa el material genético (plásmidos) entre las bacterias. La formación de estos *pili* esta codificada por plásmidos. El ejemplo típico de plásmido que codifica un *pili* conjugativo es el plásmido F o factor F. Las bacterias donantes tienen este plásmido y se llaman F^+; las bacterias receptoras carecen de este plásmido y se llaman F. Durante la conjugación el plásmido F se replica en la bacteria donante y una copia pasa de la bacteria donante (F^+) a la receptora, que al terminar el proceso habrá pasado de ser F a F^+. A veces el plásmido F se integra en el cromosoma bacteriano, lo que puede tener como consecuencia que en las siguientes transferencias de plásmido F éste se transfiera acompañado de diversos genes del cromosoma que se pegan al plásmido cuando sale del cromosoma. Cuando esto ocurre, se transfieren conjuntamente con el plásmido F los caracteres codificados por estos genes del cromosoma que se adhirieron al plásmido y se pasaron junto con el de una bacteria a otra.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE ACUERDO A LA CLASE DE ANTIBACTERIANO

BETA-LACTÁMICOS

La resistencia a este grupo de antibacterianos es debida a los siguientes mecanismos:

1) Modificaciones en cantidad y/o calidad de los componentes de la pared celular, por ejemplo las **PBP** (proteínas ligadoras de penicilina). Estas proteínas se encuentran tanto en bacterias gramnegativas como positivas y son alteradas por mutación, de tal manera que el β-lactámico no puede ligarse a ellas o hay una disminución en la afinidad por el antibacteriano. Este mecanismo está presente en *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* beta hemolítico o grupo *viridans*.

2) Producción de β-lactamasas que hidrolizan a las penicilinas. En las bacterias gram negativas los β-lactámicos entran a la célula bacteriana a través de los canales proteicos o porinas, una vez que alcanzan el espacio periplásmico son inactivados por las β-lactamasas que destruyen las moléculas del β-lactámico, antes que tenga la oportunidad de alcanzar su objetivo: las PBP. En cambio en el caso de las bacterias grampositivas las enzimas β-lactamasas son excretadas extra-celularmente y destruyen al β-lactámico antes que ellos tengan la oportunidad de entrar a la célula bacteriana. Cuando la destrucción de la penicilina hace que disminuya la concentración por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) la bacteria se reproduce nuevamente. Las bacterias gramnegativas producen una variedad mayor de β-lactamasas que las grampositivas.

3) Disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mecanismo que ocurre en Gram negativas en las cuales la penetración del antibacteriano es a través de canales proteicos o porinas.

4) Fenómeno de tolerancia, que ocurre en cepas de cocos grampositivos *(Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus)* en que la acción del antibacteriano es sólo bacteriostática, ya que no disminuye después de un tiempo dado el número previsible de organismos viables.

AMINOGLUCÓSIDOS

La resistencia en este grupo de antibacterianos es debida a:

1) Producción de una o varias enzimas inhibidoras (adenilasas, acetiltransferasas, fosforilasas) capaces de modificar el proceso de transporte del antibacteriano a través de la membrana citoplasmática. El efecto de las enzimas dependerá de su afinidad por el aminoglucósido en cuestión. Si la afinidad es grande, la inactivación del antibacteriano puede producirse aún en bajas concentraciones de la enzima.

2) Alteraciones en el transporte del antibacteriano al interior de la célula, como se han descrito en *E. coli, S. aureus* y *Salmonella;* defectos en la permeabilidad de la pared o en ocasiones por falta de producción de proteínas en la membrana externa, como ocurren naturalmente con bacterias anaeróbicas y *Streptococcus*.

3) Alteraciones en el sitio blanco, en este caso en los ribosomas, como acontece en cepas de *Enterococcus*. (Capítulo 91)

CLINDAMICINA

La resistencia a este antibacteriano es debida a alteraciones en el sitio blanco de la actividad del antibacteriano, el ribosoma, 2) producción de una enzima que cataliza un componente del antibacteriano como en cepas de *Staphylococcus*.

CLORANFENICOL

En gérmenes, grampositivos y gramnegativos la inactivación del antibacteriano es debida a la enzima intracelular, la cloranfenicol-acetiltransferasa, Recientemente se ha descrito una resistencia originada en una disminución de la permeabilidad celular en relación con cepas de *E. coli*.

GLUCOPÉPTIDOS

Se origina en una proteína (constitutiva de acción cromosómica) que produce resistencia de bajo nivel a vancomicina. Por ser incapaces de atravesar la membrana celular no actúan sobre los bacilos gramnegativos. Existe también resistencia natural a estos antibacterianos en *Lactobacillus, Pediococcus* y *Leuconostoc*. La aparición de cepas resistentes de Enterococcus se debe a:

1) Una alteración de la pared celular originada en la síntesis de una proteína inducida por ambos glucopéptidos. Esto se refleja en una menor afinidad de la vancomicina y teicoplanina a los componentes de la pared celular.
2) La proteína anómala es inducida sólo por la vancomicina, de ahí que el microorganismo presente resistencia sólo a ese fármaco.
3) La proteína se sintetiza espontáneamente.

MACRÓLIDOS

Puede deberse a:

1) Menor permeabilidad de la pared celular al antibacteriano como ocurre en el caso de las enterobacterias, que le confiere una resistencia natural.
2) Alteración en sitio blanco: el ribosoma, como se observa en *S. py o genes. S aureus, S. pneumoniae, C. diphtheria, B. fragilis, C perfringens* y especies de *Listeria y Legionella*.
3) Hidrólisis del antibacteriano por la enzima eritromicina esterasa producida por algunas enterobacterias como *E. coli*.

QUINOLONAS

Existe resistencia cruzada entre las diferentes quinolonas, se conocen cuatro mecanismos por los cuales las bacterias son resistentes a este grupo:

1) Mutaciones cromosómicas de la ADN-girasa observadas en *S. aureus, E. coli, Cjejuni*.
2) Alteraciones en el mecanismo de penetración a través de las porinas en la membrna externa de los bacilos gramnegativos como en el caso de *E. coli* y *P. aeruginosa*.
3) Dificultades en la incorporación de la droga a la bacteria debido a alteraciones energéticas de la membrana citoplásmica como en el caso de *E. coli*
4) Incremento del eflujo debido a la acción de una proteína transportadora que expulsa la droga fuera de la bacteria, mecanismo observado principalmente en *S. aureus*.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

La resistencia es debida a la producción de la enzima dihidropteridoato-sintetasa resistente a la unión con la sulfamida. En el caso de trimetoprim, la enzima resistente a la unión es la dihidrofolato-reductasa. La resistencia a la sulfonamida es un ejemplo clásico de una alteración en la vía metabólica, pues en caso de no requerir PABA extracelular la bacteria puede también utilizar ácido fólico preformado.

TETRACICLINAS

Las bacterias gramnegativas a menudo son resistentes a la tetraciclina debido a la presencia de bombas de eflujo. Estas bombas son proteína de los canales de porinas que pueden activamente exportar al antibacteriano hacia fuera de la bacteria tan rápido como cuando es transportado activamente o difundido dentro de la célula bacteriana. La resistencia a la teraciclina es debida a una disminución en la capacidad de penetrar al interior de la bacteria o a que la bacteria logra exportar el antibacteriano.

TABLA 87-III
Clasificación de las β-lactamasas más frecuentemente encontradas en la práctica clínica.

AMBLER	BUSH	CARACTERISTICAS	EJEMPLOS
A	2	Inhibibles por a. clavulánico	
	2a		Penicilinasa del Staphylococcus
	2b		BLEA: TEM-1
	2be		BLEE: TEM-3
	2br		Inhibidores de TEM
	2f		Carbapenemasas: IMI-1
B	3	metaloenzimas	IMP-1
C	1	Cromosómica inducible no inhibible por ácido clavulánico	AmpC
D	2d	Hidroliza OXA	OXA-1

β-LACTAMASAS

Estas enzimas son producidas por las bacterias, para hidrolizar el anillo β-lactámico del antibacteriano, la mayoría inactivan a penicilinas o cefalosporinas pero algunas pueden inactivar a ambas. La mayoría de bacterias grampositivas excretan sus β-lactamasas asi que el antibiótico es inactivado fuera de la bacteria; en cambio en las bacterias gramnegativas las β-lactamasas permanecen dentro de la bacteria en el espacio periplásmico. La producción de β-lactamasas puede estar codificada en el cromosoma, en un plásmido o en un transposón. Así la β-lactamasas del S. aureus es plasmídica, mientras que la de *Klebsiella pneumoniae* es cromosomal.

Clasificación

Básicamente hay dos grandes clasificaciones: la de Karen Bush y la de Ambler. La primera se basa principalmente en el sustrato sobre el que actúa una β -lactamasa en particular y la actividad que tiene el ácido clavulánico sobre la enzima. La otra clasificación se basa en la estructura molecular de la enzima, por lo que la secuencia de los aminoácidos es tomada en cuenta. (Tabla 87.III)

Las β-lactamasas pueden ser **inducibles** y constitutivas. En el primer caso la producción es iniciada, o inducida, cuando la bacteria alberga un gen de β -lactamasa y es expuesta al antibacteriano β-lactámico. La acción de la droga sobre la pared bacteria-

na activa un mecanismo genético en cascada que inicia la elaboración de β-lactamasa. La producción de enzima puede suspenderse cuando la droga no está presente cerca de la bacteria o en sus alrededores. La **constitutiva** es aquella enzima que es producida continuamente por la bacteria. Un ejemplo es la producción de la enzima cromosomal SHV-1, que inactiva a ampicilina y ticarcilina por parte de K. *pneumoniae*.

Las enzimas del grupo 2 de Bush son inhibidas por el ácido clavulánico, el cual se une a las β-lactamasas e interfiere con la inactivación de penicilina y ampicilina. La β-lactamasa TEM-1 es la enzima que confiere resistencia de *Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Enterococcus spp., Staphylococcus spp y Neisseria gonorroheae*. Una bacteria que produzca TEM-1 significa que será resistente a ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, mezlocilina, penicilina y ticarcilina.

Las β-lactamasas de **espectro ampliado** (BLEA), están básicamente mediadas por plásmidos y son inhibidas por el ácido clavulánico. Cuando una bacteria produce gran cantidad de esta enzima, la resistencia puede alcanzar también a cefalotina y cefazolina. Es el caso de TEM-1 producida por E. coli.

β-lactamasa de **espectro extendido** (BLEE) se presentan por mutaciones puntuales en 1 o 2 nucléotidos de la secuencia de los determinantes genéticos de las BLEA, es decir en los genes que codifican TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Están ampliamente distribuidas y los genes se localizan en plásmidos y transposones y generalmente llevan otros genes de resistencia, estos pueden ser para aminoglucósidos o trimetoprima-sulfametoxazole. Las BLEE se caracterizan por hidrolizar todas las penicilinas, todas las cefalosporinas (no las cefamicinas) y aztreonam y son inhibidas por el ácido clavulánico.

Las **metalo-β-lactamasas** requieren zinc y otros cationes para activarse. Estas enzimas son capaces de hidrolizar a los carbapenémicos y otros β-lactámicos, excepto monobactámicos. No son inhibidas por el ácido clavulánico, se encuentran en *P. aeruginosa y Acinetobacter.* y son infrecuentes en el grupo de las enterobacterias,

Las **β-lactamasas tipo AmpC**, se codifican en el gen ampC localizado en el cromosoma de la mayoría de enterobacterias. En este tipo de enzima es importante la cantidad de producción, la misma que varía de especie a especie y de cepa a cepa. Así especies con bajo nivel de producción de AmpC-β-lactamasa (*E. coli, Shigella*), permanecen susceptibles a ampicilina y cefalosporinas, mientras que especies que son altamente productoras (*E. cloacae y C. freundii*) son resistente a ampicilina y cefalosporinas de primera generación. Esta hiperproducción les confiere a estas dos especies una resistencia intrínseca, por lo que reportar una prueba de susceptibilidad (antibiograma) en estos dos grupos bacterianos, es incorrecto. Esta enzima además depende de si puede ser inducida o no, así los niveles de AmpC producida por una bacteria dada, es incrementada por exposición de esta bacteria a ciertas drogas β-lactámicas en un proceso conocido como "inducción". Un ejemplo clásico es la exposición de *E. cloacae* a un agente inductor, hace que esta bacteria produzca grandes cantidades de AmpC-β-lactamasa lo cual da lugar a una resistencia que alcanza a las cefalosporinas y a las cefamicinas. Cuando el β-lactámico es removido de la bacteria, esta revierte su producción de β-lactamasa a niveles muy bajos y otra vez el *Enterobacter* se vuelve sensible a cefalosporinas y cefamicinas.

La AmpC-β-lactamasa puede ser también mediada por plásmidos, éstos han sido descubiertos en muchas especies de enterobacterias, producen grandes cantidades de AmpC-β-lactamasa confiriendo resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas y combinaciones con inhibidores β-lactámicos.

Las **OXA β-lactamasas** fueron detectadas originalmente en *P. aeruginosa*, estas hidrolizan oxacilina y cloxacilina. También confieren resistencia de bajo nivel a penicilina y muchas no son bloqueadas por los inhibidores β-lactámicos. Algunas de estas enzimas son también BLEE.

RESISTENCIA EN PATÓGENOS ESPECÍFICOS

1. Staphylococcus aureus

El patógeno aislado con mayor frecuencia tanto en las infecciones de la comunidad como en las adquiridas en el hospital y afecta en igual forma a individuos sanos como a inmunocomprometidos. Es una causa importante de bacteriemia, endocarditis, infecciones de piel y tejidos blandos.

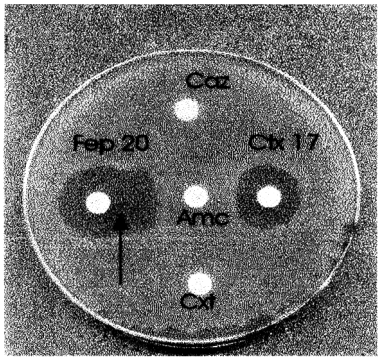
a) La **resistencia a penicilina** de los S. aureus apareció muy rápidamente, dos años después de su introducción clínica en 1944, es debida a la producción de la enzima penicilinasa (un tipo de β-lactamasa). Actualmente más del 90% de los *S. aureus* producen esta enzima en muchas regiones geográficas.

b) La **resistencia a oxacilina** es denominada ORSA (**Oxacillin Resistant** *S. aureus*) es mediada principalmente por el gen *mec*A, el cual codifica una sola PFP adicional, la PFP 2a, la cual marca una baja afinidad para todo el grupo de β-lactámicos. El gen mec A está ampliamente distribuido tanto en los *S. aureus* como en los coagulasa negativa.

El *S. aureus* resistente a oxacilina es un patógeno nosocomial primario, siempre fue considerado dentro del ámbito hospitalario pero lamentablemente en los últimos años causa infecciones graves en la comunidad, principalmente en niños e individuos jóvenes.

Los ORSA son resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos y ellos a menudo son portadores de otros determinantes de resistencia. Muchos de estos determinantes están agrupados en elementos transferibles del cromosoma o plásmidos, mientras que otros son de origen cromosomal. Cuando es mediado por plásmidos el rasgo de resistencia se extiende a los aminoglucósidos (producción de enzimas), a la tetraciclina (eflujo), a los macrólidos (enzimas metilasas) así como a trimetoprim-sulfametoxazol. La resistencia a quinolonas es mediada principalmente por alteración en las ADN-topoisomerasas y todos los ORSA están aumentando en las unidades de cuidados intensivos llegando en algunos hospitales al 80%.

Debido a que las cepas ORSA son multirresistentes, las **opciones terapéuticas** para tratar este tipo de infecciones son un verdadero reto. El mayor reservorio de ORSA se encuentra colonizando las fosas nasales de los pacientes. A diferencia de los ERV no hay evidencia que sugiera que la colonización pueda ser erradicada en una proporción significativa de portadores. Muchos esquemas terapéuticos han sido utilizados, el principal usa bacitracina en forma tópica.



87.1 La sinergia entre cefepime (Fep) y amoxicilina/ácido clavulánico (Ame) indica la **presencia de la β-lactamasa plasmí dica de espectro extendido.** Toda cepa con BLEE debe informarse **RESISTENTE** a todas las penicilinas y cefalosporinas independientemente del halo de inhibició n que se presenta en el antibiograma.

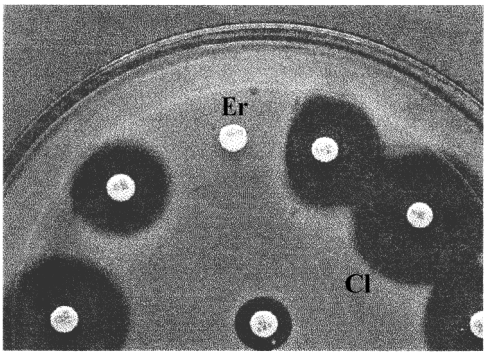
El tratamiento de elección para las infecciones causadas por ORSA es la vancomicina intravenosa, ya sola o en asociación con gentamicina, o rifampicina.

Otros antibacterianos como quinupristin/dalfopristin, linezolid y nuevas quinolonas han mostrado buena respuesta al tratamiento.

c) **La resistencia al grupo macrólidos, lincosaminas y streptograminas** es conocida como resistencia-MLS y es generalmente debida a la presencia del gen erm. La presencia de este gen codifica la producción de una enzima ARN-metilasa que modifica los sitios de unión a los ribosomas y puede ser inducible o constitutiva. Algunas cepas poseen los genes: *erm*A, *erm*B y *erm*C, los cuales confieren resistencia a eritromicina pero pueden aparecer como sensibles a clindamicina. En tales aislamientos la resistencia a clindamicina es expresada mediante la inducción con eritromicina. Vea figura 87-2.

Otro mecanismo de resistencia a la eritromicina es mediada por el gen *msr*A que codifica una bomba de eflujo que expulsa a la droga fuera de la bacteria. Las cepas que son portadoras de este gen son sensibles a clindamicina pero son resistentes a streptograminas.

d) **Resistencia a vancomicina.** En 1996 aparecieron los primeros reportes de infecciones causadas por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina conocidos como VISA (**Vancomycin Intermedíate Staphylococcus aureus**), inicialmente se reportaron en el Japón pero ya han sido aislados en una variedad de países. Esto realmente causó una alarma mundial dada la frecuencia con que el S. aureus produce infecciones. En el 2002 la comunidad médica reporta desde Michigan, USA, el primer aislamiento de *S. aureus* totalmente resistente a vancomicina aislado de un paciente con diálisis. El aislamiento portaba el gen *van*A que confiere resistencia a vancomicina. Debido a que solamente un puñado de infecciones, alrededor de 50 infecciones VISA han sido identificadas no existe un análisis de los factores de riesgo.



87.2 Resistencia a la clindamicina expresada mediante la inducción de eritromicina. (Er)Obsérvese el achatamiento en el halo de inhibición de clindamicina dándole una imagen de "D", por lo que se denomina Prueba "D". Esto se manifiesta únicamente al colocar los discos de eritromicina y clindamicina cercanos (2 a 2.5 cm.).

La mayoría de pacientes con infecciones VISA sin embargo, han tenido infecciones previas con ORSA, o son multiresistentes y han recibido muchos y prolongados esquemas de tratamiento con vancomicina. Los mecanismos que han sido propuestos son: una alteración en la pared celular engrosada o incremento de la producción de proteínas ligadoras de penicilina que compiten con la vancomicina por los precursores peptidoglicanos.

Staphylococcus coagulasa negativa (SCN)

Los SCN son colonizadores comunes de la piel, el tracto genitourinario e infecciones asociadas a catéteres y prótesis. Los SCN son más resistentes que los *S. aureus* y la resistencia a oxacilina puede sobrepasar el 70%; el tratamiento de elección suele ser vancomicina. El gen mec A es responsable para la resistencia a oxacilina. Sensibilidad disminuida a vancomicina se ha observado en *S. haemolyticus* y *epidermidis*. Es importante tomar en cuenta que los criterios para interpretar la sensibilidad a oxacilina son distintos para los SCN que para los *S. aureus*. (Tabla 87-IV)

2. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son una causa importante de morbimortalidad. Sólo en los Estados Unidos esta bacteria es responsable anualmente de 3000 casos de meningitis, 500.000 casos de neumonía y 7 millones de otitis media. La resistencia en este grupo bacteriano se ha incrementado en los últimos años. En 1967 se identificaron los primeros aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina, muchos de estos aislamientos lo son tambien a macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima-sulfa-metoxazole. La resistencia a quinolonas es aún infrecuente, pero está en aumento.

a) **La resistencia a la penicilina** es debida a una alteración en las PBP2b de la pared celular, y, dado que no pueden unirse a sus blancos celulares, no pueden iniciar la lisis de la bacteria. La resistencia en *S. pneumoniae* es causada por cambios en los genes que codifican las cinco PFP de alto peso molecular. Como un resultado de las alteraciones de las PBP, los neumococos resistentes a penicilina también demostraron estructuras alteradas en el peptidoglicano comparado con cepas susceptibles.

La diseminación clonal de las cepas resistentes ha sido demostrada en varios países por el uso de técnicas epidemiológicas moleculares tales como comparación de los patrones de PBP. Particularmente las cepas con alto nivel de resistencia son capaces de diseminarse en forma clonal a diversas áreas geográficas. Los factores de riesgo para la adquisición de cepas resistentes a penicilina incluyen hospitalización anterior, asistir a guarderías o a hogares para ancia-

TABLA 87-IV
Puntos de corte para interpretar la sensibilidad a los *Staphylococcus*

Antibiótico	Organismo	Zona de diámetro en mm		Antibiótico	Concentración inhibitoria mínima (CIM) ug/ml		Comentario
Disco		S	R	Dilución en caldo	S	R	
Cefoxitina (30 ug)	*S. aureus* *S lugdunensis*	≥21	≤22	Oxacilina	≥2	≤4	Los S. *aureus* con zonas de inhibición <21mm con el disco de cefoxitina de-berían informarse como resistentes a oxacilina. Aquellos para los cuales las zonas sean >22mm, se deberían informar como oxacilina sensibles.
Cefoxitina (30 ug)	*Staphylococcus* coagulasa negativa excepto *lugdunensis*	≥24	≤25	Oxacilina	>0.25	<0.5	Los estafilococos coagulasa-negativa con zonas de inhibición ≤24mm con el disco de cefoxitina deberían informarse como resistentes a oxacilina. Aquellos para los cuales las zonas sean ≥25mm se deberían informar como oxacilina sensibles

nos, estadías prolongadas en el hospital, infecciones frecuentes de otitis media, episodios recientes de pneumonía y exposición previa a antibióticos.

Las cepas resistentes a penicilina son uniformemente resistentes a todos los derivados de la penicilina excepto a cefalosporinas de tercera generación particularmente cefotaxima y ceftriaxona. La mayoría de cepas permanecen sensibles a imipenem. Las cepas resistentes a penicilina lo son por lo general, también a ciertos agentes no beta-lactámicos. (Tabla 87.V)

b) La **resistencia a las cefalosporinas** se expresa por alteraciones en la PBPla y en la PFP2x.

c) **La resistencia a macrólidos, lincosamidas y streptograminas** puede ser debida a los siguientes mecanismos:

   1) Producción de metilasa ribosomal. La síntesis de esta enzima es mediada por el gen *erm*B que confiere resistencia a macrólidos, lincosamidas y streptograminas, denominándose resistencia MLSB
   2) Eflujo que es mediado por el gen *mef*A y confiere resistencia a los macrólidos, permaneciendo sensible a clindamicina. Se conoce como resistencia M.
   3) Mutaciones en los genes ARN-ribosomales, es un mecanismo raro pero a menudo afecta también a streptograminas. Se conoce como resistencia MS

d) **La resistencia a las nuevas fluoroquinolonas** como gatifloxacino, levofloxacino y moxifloxacino es infrecuente. Se debe a la mutación en los genes *par*C y *gyr*A que codifican las enzimas involucradas en el enrollamiento del ADN.

MANEJO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE RESISTENTES A PENICILINA

La vancomicina, el agente preferido permanece activo frente a todos los *S. pneumoniae*, pero la penetración en el LCR es pésima y aún menor que otros beta-lactámicos. Hay estudios en los cuales se ha demostrado falla de tratamiento al utilizar vancomicina como monoterapia. La combinación de vancomicina y ceftriaxona o cefotaxima puede ser un tratamiento efectivo para tratar meningitis producidas por neumococo resistente a penicilina. Imipenem tiene una excelente actividad in vitro, pero no se recomienda su uso por la asociación con convulsiones, particularmente cuando existen otros problemas del SNC.

Para pacientes con infecciones serias causadas por aislamientos altamente resistentes a penicilina, la vancomicina o imipenem pueden ser considerados, a menos que los aislados sean sensible a cefalosporinas de tercera generación. Las nuevas fluoroquinolonas como levofloxacino, moxifloxacino, pueden ser útiles así como los macrólidos, tetraciclina, clindamicina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfa.

En caso de otitis media causada por *S. pneumoniae* resistente a penicilina el grupo de consenso, indica amoxicilina como el agente de elección en niños, ya sola o en combinación con ácido clavulánico.

3. ENTEROCOCCUS

Los *Enterococcus* son cocos grampositivos y originalmente pertenecen al género Streptococcus. Hay muchas especies de Enterococcus, sin embargo apenas dos son los causantes de la mayoría de las infecciones en el ser humano: *faecalis* y *faecium*. El primero es el agente aislado aproximadamente entre el 80 a 90% de las muestras clínicas, mientras que el segundo es el responsable del 5 al 15%. Los otros *Enterococcus* como *gallinarum, casseliflavus, durans, avium, raffinosis* son aislados en menor proporción, apenas llegan a un 5%, sin embargo, su identificación exacta es importante pues los *E. casseliflavus-flavescens, gallinarum,* presentan resistencia intrínseca a vancomicina

Los *enterococcus* son particularmente especiales pues presentan resistencia intrínseca a beta-lactámicos, incluyendo cefalosporinas y penicilinas resistentes a la penicilinasa, a bajas concentraciones de aminoglucósidos, a clindamicina, fluoroquinolonas y a trimetoprim sulfametoxazol. También hay resistencia intrínseca a las estreptograminas como quinupristina-dalfopristin Lo que indica que estos antibióticos no deben ser estudiados ni reportados en los antibiogramas de rutina.

Los enterococos presentan resistencia tanto intrínseca como adquirida y la última se ha ido desarrollando de modo progresivo en un número cada vez mayor de cepas y desde 1986 incluso para vancomicina, de modo que **actualmente los enterococos han adquirido resistencia a prácticamente todos los antimicrobianos disponibles.**

a) **La resistencia a los beta-lactámicos** de tipo intrínseca es debida a una baja afinidad por PBP principalmente a la PBP5. Los *Enterococcus* incapaces de producir estas PBP5 son altamente sensibles a penicilina, caso contrario, los que tienen la capacidad de producir estas PBP5 son resistentes, por lo tanto, este grupo de bacterias son intrínsecamente resistentes a penicilinas semisintéticas como oxacilina, a todas las cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación.

Con relación a la resistencia adquirida, ésta puede deberse a la producción de beta-lactamasa, que juega un papel poco importante en la resistencia, esta enzima es idéntica a la producida por el *Staphy-lococcus,* es constitutiva, de bajo nivel y dependiente del inoculo. Esta resistencia adquirida la podemos observar para penicilina, ampicilina y ureidopenicilinas.

b) **La resistencia a los aminogluccósidos** es intrínseca, de bajo nivel por ingreso deficiente del antimicrobiano hacia el interior de la bacteria. La resistencia es diferente en la gentamicina y en la estreptomicina, en la gentamicina es debida a la presencia de una enzima inactivante la AAC-6T (2”-fosfo-transferasa-6'-acetiltransferasa). La presencia de esta enzima hace que sea resistente además de la gentamicina a trobramicina, netilmicina, amikacina y kanamicina. La resistencia a la estreptomicina probablemente sea debida a una baja permeabilidad, (que puede ser superada si se asocia penicilina que incrementa la entrada del aminoglucósido) a la producción de enzimas como la estreptomicina adeniltransferasa o mediada por protección ribosomal.

La resistencia adquirida a los aminoglucósidos es debida a enzimas inactivantes, plasmídicas constitutivas y por protección ribosomal que le da una resistencia absoluta, ambas resistencias conducen a una pérdida del sinergismo.

c) **La resistencia a la vancomicina** igual que para los otros antimicrobianos puede ser intrínseca y adquirida. En el primer caso es por tolerancia y se presenta en los Enterococcus “móviles” como son el *E. casseliflavus-flavescens, y gallinarum*. Los otros *Enterococcus* incluidos *faecalis* y *faecium* son inmóviles. La resistencia adquirida es debida a la presencia de genes específicos *Van*

Actualmente los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) consituyen un verdadero desafío terapéutico en varias regiones del mundo, con una morbi-mortalidad alarmante.

El tratamiento de las infecciones causadas por una ERV es realmente un desafio debido a que la mayoría de cepas de *E. faecalis* resistente a vancomicina pueden permanecer sensibles a ampicilina y penicilina, en cuyo caso estos antibacterianos pueden seguir utilizándose en este tipo de cepas. Los ERV de *E. faeciium* se presentan también con alta resistencia a ampicilina juntamente con niveles de alta resistencia a aminoglucósidos. Alternativas de tratamiento constituyen las tetraciclinas, cloramfenicol y rifampicinas. Linezolid es una buena alternativa, pues presenta buena actividad tanto para *E. faecium* como para *E. faecalis*.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Betriu C, Picazo JJ. Bacterias Gram positivas resistentes a antimicrobianos en Latinoamérica. Infect Dis Clin Pract 2002; Suppl: 13-21.

Fischbach MA, Walsh CI. Antibiotics for emerging pathogens.Science 325: 1089, 2009.

Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Múltiple drug resistant enterococci: the nature of the problem and a agenda for the future. EID 1998; 4: 239-249.

Isenberg HD. Essential procedures for clinical microbiology: antimicrobial susceptibility testing. Washington: ASM Press; 1998. p. 205-254.

Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34: 634-640.

Moellering RC. The specter of glycopeptide resistance: current trends and future considerations. AmJMed 1998; 104(5A):3S-5S.

Nikaido H. Antibiotic resistance caused by Gram negative multidrug efflux pumps. Clin Infect Dis 1998;27Supl 1:32-41.

Pitout J, Sanders CC, Sanders E. Antimicrobial resistance with focus on b-lactam resistance in Gram-negative bacilli. Am J Med 1997; 103: 51-59.

Reyes, H, Navarro P, Reyes H. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Antib Inf 1998, 2: 12-19.

Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. N Eng J Med 1999; 340: 493-501.

Tenover F. ESBL testing, interpretation and reporting. Abstract 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego; 2002.

Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum b-lactamase type in Klebsiella pneumoniae, Taiwan. EID 2002; 8: 1-5.

Zurita J., Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Ecuador. In: Antimicrobial Resistance in the Americas: Magnitude and containment of the problem. PAHO/HCP/HCT7163/2000. 142-149.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIS SCIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 88

ANTIBIÓTICOS BETALACTAMICOS: PENICILINAS

Edgar Samaniego Rojas.

INTRODUCCIÓN

En la cronología de las catástrofes biológicas, las infecciones diezmaron a la población de modo inmisericorde; en nuestros días, no con el dramatismo pasado pero persisten brotes epidémicos o modos silenciosos (SIDA) que afectan a sectores importantes de la población. Los antimicrobianos constituyen herramienta portentosa para enfrentar la patología infecciosa, más, maltratados en la prescripción, sujetos de automedicación y abuso en el mercado, pierden rápidamente su potencia, inducen resistencia y obligan a la síntesis de nuevos productos cada vez más difíciles de adquirir.

La era de los antibióticos se inició con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1929, al observar que un cultivo de estafilococos que crecía en una placa de agar, era inhibido por el producto metabólico de una colonia de hongos contaminantes que se le identificó como Penicillium notatum y se lo llamó penicilina.

Poco tiempo después de iniciada la Segunda Guerra Mundial, H.W. Florey, E.P. Abraham y E. Chain en la U. de Oxford en 1941 tuvieron éxito en conseguir una pequeña cantidad de penicilina, que aunque impura, mostró eficacia clínica, tanto que, con ese aporte y otro obtenido filtrando la orina de varios pacientes que la habían recibido, se salvó la vida de un policía afectado de infección estafilocócica. Debido a varias dificultades como la inestabilidad del producto y un método de producción insuficiente, la penicilina pudo ser producida para fines terapéuticos únicamente al final de la guerra, gracias a un gigantesco programa de investigación angloamericano. (Tabla 88-I).

Desde esos tiempos difíciles para conseguir unos pocos miles de unidades de la milagrosa molécula hasta el presente siglo que desperdicia millares de ampollas en las bodegas de las instituciones del sector público, los logros han sido espectaculares; en 1945 las 100.000 UI de penicilina costaban 5 dólares, cantidad que hoy se consigue en centavos. Son las penicilinas el grupo antimicrobiano de mayor uso y su núcleo básico, el 6-aminopenicilánico sigue remodelándose en la búsqueda de nuevos derivados.

Estructura química

Todas las penicilinas poseen un grupo estructural común formado por un núcleo: el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), formado por un anillo tiazolidínico unido a uno beta lactámico, enlazados a una cadena lateral por un enlace amídico. (Fig. 88.1).

TABLA 88-I
Penicilinas: años en que fueron descubiertas algunas de las principales penicilinas

1929	Bencilpenicilina G
1953	Penicilina V
1960	Feniticilina y meticilina
1961	Oxacilina, cloxacilina, ampicilina
1964	Dicloxacilina, amoxicilina
1965	Carbenicilina, ticarcilina
1974	Piperacilina
1977	Sulbactam

Para que exista actividad biológica y por tanto efecto antibacteriano, se requiere que el anillo betalactámico esté intacto ya que la transformación de tipo metabólico o la alteración química provocan pérdida de la actividad antibacteriana de la molécula.

La cadena lateral determina en cambio el espectro antibacteriano, la susceptibilidad a las enzimas como la betalactamasa y muchas de las propiedades farmacoquinéticas.

Si se introduce un anillo benzénico en la cadena lateral del 6-APA se forma la BENCILPENICILINA o Penicilina G, la penicilina natural más importante. A partir de la bencilpenicilina y por sustituciones estructurales en la cadena lateral se obtienen las penicilinas semisintéticas.

La Penicilina G, se obtiene de cultivos de Penicillium chrysogenum y las penicilinas semisintéticas por la adición de cadenas laterales al 6-APA.

Mecanismo de acción

A pesar de que el mecanismo íntimo de la acción bactericida no está conocido, se acepta que los betalactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

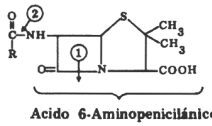
Es conocido el hecho de que solamente las células bacterianas poseen pared celular, la misma que es diferente de acuerdo al tipo de bacterias. En los gérmenes gram positivos, la pared celular presenta un grosor correspondiente a 50-100 moléculas, pero en los gram negativos es de solamente 1 a 2 moléculas. La pared celular es imprescindible para la vida de la bacteria ya que permite su normal crecimiento y desarrollo. En la composición de la pared, el peptidoglucano ejerce una importante función ya que le proporciona la estructura rígida que requiere para poder soportar una presión intracelular alta que es de 20 a 25 atmósferas, como aquella que soportan los neumáticos de nuestros automóviles. El **peptidoglucano** o mureina es un heteropolímero conformado por cadenas lineales de polisacáridos con ligaduras cruzadas de uniones pépticas. En esta estructura lineal se alternan dos amino azúcares, N-acetil glucosamina y ácido N-acetil murámico.

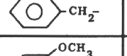
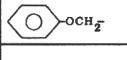
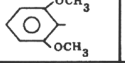
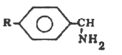
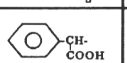
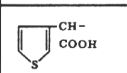
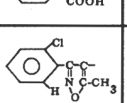
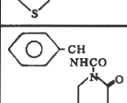
Se han descrito cuatro etapas en la biosíntesis de la pared bacteriana. (Figura 88.2)

Primera etapa. Consiste en la síntesis citoplasmática de las unidades estructurales del peptidoglucano, la N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM) que se encuentran ligados a un nucléotido de uridina el UDP o uridindifosfato pentapéptido, llamado también "nucléotido de Park", en homenaje a quien lo descubrió. En esta etapa intervienen varias sintetasas y racemasas que son inhibidas por fosfomicina y cicloserina.

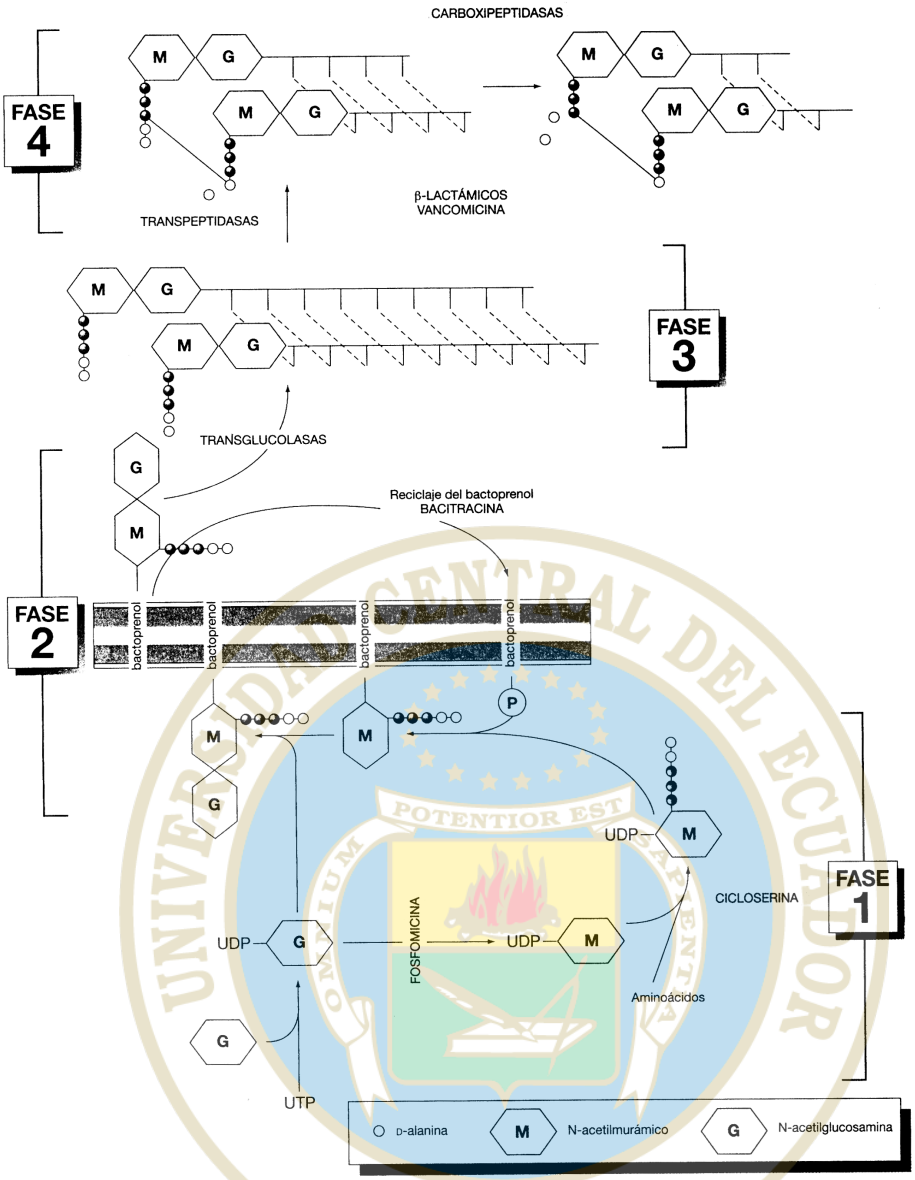
Segunda etapa. El pentapéptido UDP-NAM migra hacia la cara interna de la membrana citoplasmática y se liga a un fosfolípido llamado **bactoprenol** que a su vez atrae a la otra mitad, el NAG formándose la base estructural integrada por: pentapéptido-NAG-NAM, esta base acarreada por el bactoprenol pasa al lado externo de la membrana, se desactiva y recicla para tomar nuevas bases estructurales y transportarlas. La bacitracina se opone al reciclaje del bactoprenol.

Tercera etapa. En la cara externa de la membrana, la base estructural se polimeriza mediante enlaces glucocídicos gracias al trabajo de enzimas llamadas transglicosilasas formando polímeros lineales que autolimitan el crecimiento con la participación



PENICILINA	R	PENICILINA	R
Bencilpenicilina		Penicilina V	
Meticilina		Ampicilina	
Carbenicilina		Ticarcilina	
Dicloxacilina		Piperacilina	

88.1 Estructura básica de las penicilinas: A: anillo tiazolidínico, B: anillo betalactámico; 1: lugar de acción de betalactamasa; 2: lugar de acción de amidasa.



88.2 Esquema diagramático del mecanismo de acción de antibióticos betalactámicos (Fuente: Flórez-Armijo, 2003).

dehidrolasas llamadas autolisinas. El polímero lineal queda integrado con la secuencia repetida de NAG-NAM-pentapéptido. Vancomicina y teicoplanin se oponen a la polimerización.

Cuarta etapa. Los polímeros lineales se someten a la acción de enzimas denominadas transpeptidasas encargadas de establecer enlaces entre los pentapéptidos, de modo que el residuo glicina de un pentapéptido se une al residuo alanita del pentapéptido vecino integrando una malla con varios enlaces cruzados para dar resistencia y estructura al peptidoglucano. Los 3 residuos de alanita que quedan sobrando tras el enlace cruzado, son retirados por carboxipeptidasas. La transpeptidación de esta etapa es inhibida por penicilinas y cefalosporinas.

Proteínas ligadoras.

Adicionalmente, se ha demostrado la presencia de las "proteínas copuladoras" de las penicilinas, "PBP ", proteínas de la membrana celular por las que los antibióticos betalactámicos presentan una alta afinidad (produciéndose una unión covalente), pero esta afinidad es variable para los distintos antibióticos. Se ha comprobado hasta el momento que estafilococo dorado tiene cuatro PBPs mientras que E. coli tiene siete. Se han descrito 8 PBP (ordenadas según la masa molecular y numeradas de 1 a 8) y cada una de ellas está relacionada con las actividades de transpeptidación, así: PBP4 regula la actividad transpeptidásica y las PBP5 y PBP6 la actividad carboxipeptidásica. Los antibióticos betalactámicos se ligan a la PBP, o a la

PBP3 provocando la muerte celular bacteriana por lisis y el aparecimiento de formas alargadas o esferoplastos, como se ha observado en E. coli, en cambio en los gérmenes gram positivos se ha visto que la presencia de las PBP es esencial para su actividad antibacteriana, ya que si se pierde la capacidad para la ligadura a las PBP se presenta resistencia, como se ha observado en el caso del estafilococo dorado y Estreptococo pneumoniae que presentan resistencia a la meticilina y a la penicilina G.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS PENICILINAS

Los gérmenes pueden presentar resistencia a las penicilinas a través de los siguientes mecanismos:

1. Inactivación del antibiótico por beta-lactamasas.
2. Disminución de la permeabilidad de la bacteria a la penicilina que impide la ligadura del antibiótico a las PBP
3. Alteraciones en las PBP que también impiden una adecuada ligadura y provocan resistencia intrínseca.
4. Tolerancia al efecto del antibiótico. (Capítulo 87).

De todos estos mecanismos, el más importante es aquel en que la bacteria destruye a los antibióticos betalactámicos por la producción de enzimas denominadas betalactamasas. Se conoce que las bacterias gram positivas elaboran grandes cantidades de betalactamasas, las mismas que son secretadas en forma extracelular, en cambio en las bacterias gram negativas la producción de estas enzimas es pequeña. (Figura 88.3) En los gram positivos se ha demostrado que la penicilinasa producida por el estafilococo es codificada en un plásmido, inducida por substratos específicos y, adicionalmente, transferida a otra bacteria por medio de un bacteriófago. En las bacterias gram negativas, las betalactamasas son codificadas a nivel cromosómico o en los plásmidos, propios de la constitución de la bacteria o resultado de la inducción bacteriana, pudiendo ser transferidos a otra bacteria por conjugación.

CLASIFICACIÓN: Consta en la tabla 88-II.

CARACTERES FARMACODINÁMICOS Y USOS CLÍNICOS

A) PENICILINAS NATURALES

Espectro antibacteriano

La mayor actividad de la penicilina G se presenta frente a las bacterias grampositivas, algunos cocos gramnegativos, espiroquetas y actinomicetos. (Tabla 88-III)

Dentro de las bacterias grampositivas son sensibles el Estreptococo pyogenes, agalactiae, bovis, viridans, pneumoniae, estreptococos anaerobios, exceptuándose los enterococos. El estafilococo dorado es sensible en un 90% si la utilización se produce por primera vez, mientras que si el germen es betalactamasa productor la resistencia que se presenta es sensiblemente alta. Dentro de los bacilos grampositivos se incluyen Bacillus anthracis, varias cepas de Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens y tetani, eubacterias, Lysteria monocytogenes.

Dentro de los cocos gramnegativos se incluyen Neisseria meningitidis, gonorroheae, entre las espiroquetas son susceptibles Treponema pallidum, perte-

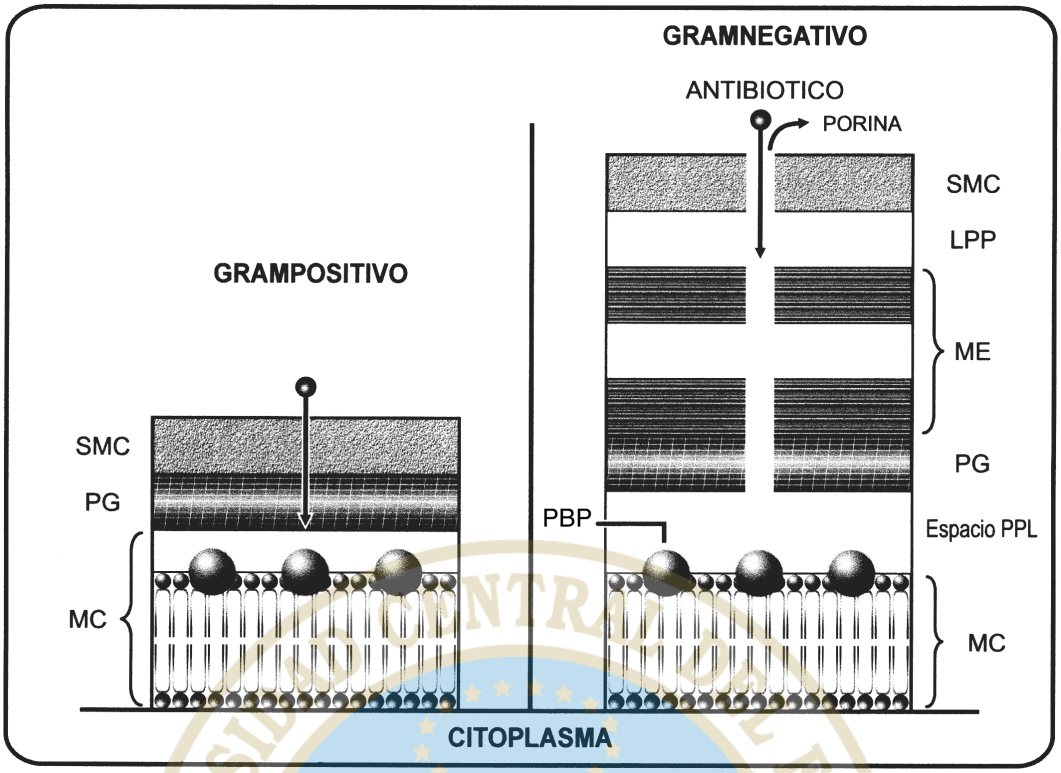
TABLA 88-II
Clasificación de las penicilinas

1.- PENICILINAS NATURALES
- a) Bencilpenicilina G. cristalina
- b) Bencilpenicilina procaína
- c) Bencilpenicilina clemizol
- d) Bencilpenicilina benzatínica
- e) Fenoximetilpenicilina (Penicilina V)

2.- PENCIL. RESIST. A PENICILINASA
- a) Cloxacilina
- b) Dicloxacilina
- c) Meticilina
- d) Nafcilina

3.- PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO
- a) Aminopenicilinas: amoxicilina y ampicilina bacampicilina
- b) Penicilinas antipseudomonas: carbenicilina, ticarcilina
- c) Penicilinas de cuarta generación: azlocilina, mezlocilina, piperacilina

4.- PENICILINAS MAS INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS
- a) Amoxicilina + clavulanato o sulbactam
- b) Ampicilina + sulbactam
- c) Piperacilina + tazobactam
- d) Ticarcilina + clavulanato



88.3 Estructura de la pared bacteriana: SMC= Sistema macromolecular de la cápsula, PG= péptidoglicano, MC= membrana citoplasmática, PPL= periplásmico, ME= membrana externa, LPP= lipopolisacárido. PBP= proteína ligadora de penicilina.

nue, leptospiras y Borrelia. El Actinomyces isaraelii es también sensible.

La penicilina V presenta similar espectro de acción que la penicilina G en especial frente a los gérmenes aeróbicos grampositivos, a pesar de que frente a los gérmenes gramnegativos la efectividad de la penicilina G es mayor.

1. Preparaciones orales: La penicilina V es resistente a la acidez gástrica y se absorbe mejor por vía oral, que la penicilina G. Los máximos niveles séricos se alcanzan luego de una hora después de la administración de 250 mg (2 ug/mL). Se la usa especialmente para infecciones de moderada intensidad localizadas en la garganta, tracto respiratorio superior o tejidos blandos, causadas por gérmenes susceptibles.

La dosis habitual es de 250-500 mg qid. En pediatría 25 a 50 mg por kilo y por día.

2. Preparaciones parenterales: Hay una amplia variación de los niveles séricos dependiendo de la clase de preparado y de otros aspectos como la función renal y la edad.

a) Bencilpenicilina o penicilina G: Se usa cuando son necesarias altas concentraciones de penicilina en el suero como sucede en las meningitis. Con dosis terapéuticas altas (4 millones de unidades cada 4 horas) se alcanzan concentraciones de 50 U/mL o más. Su vida media es corta (cerca de 30 minutos) y el intervalo entre las dosis no debe ser mayor de 4 horas en pacientes con función renal normal, de allí que el uso racional es administrarla en pacientes hospitalizados mediante catéter endovenoso, para evitar el traumatismo local de varios pinchazos intramusculares.

El contenido de sodio o de potasio en las preparaciones de bencilpenicilina G, deberán ser consideradas en el manejo electrolítico de pacientes que reciban dosis altas de penicilina sódica o potásica.

Dosis: Variable. Pueden utilizarse hasta 25 millones de unidades por día o más, en dosis fraccionadas cada 4 horas, dependiendo del tipo y gravedad de la infección. En pediatría se utilizan de 50.000 a 300.000 U/Kg/día. (Tabla 88.IV)

b) Bencilpenicilina G procaína: Es un preparado de acción larga que provee moderados niveles de penicilina G por 12 a 24 horas. Solamente se la puede administrar por vía intramuscular y su principal indicación es el tratamiento de la neu-

TABLA 88-III
Espectro de acción de la bencilpenicilina G y otras penicilinas Naturales(*)

1.- Cocos gram positivos: a) Todos los estreptococos con excepción del enterococo b) Estafilococo dorado penicilinosensible
2.- Bacilos gram positivos: a) Clostridios, excepto C. difficile b) Listeria monocytogenes c) Erysipelothrix d) Actinomyces e) B. anthracis
3.- Cocos gram negativos: a) Neisseria meningitides b) Neisseria gonorroheae c) Veillonella
4.- Bacilos gram negativos: a) La mayoría de bacteroides con excepción de B. fragillis b) Fusobacterium c) Pasteurella multocida d) Spirillum minus e) Streptobacillus moniliformis
5.- Otros: a) Treponemas (sífilis, pinta, bejel) b) Leptospiras c) Leptorrichia buccalis

(*) Las penicilinas naturales son inactivadas por la penicilinasa, razón por la cual son inefectivas contra la mayoría de cepas de S. aureus y muchos microorganismos gram negativos.

monía neumocóccica no complicada (500.000 U cada 12 horas) y las infecciones gonocócccicas genitales causadas por cepas de gonococos no resistentes a la penicilina (4'800.000 U.). Inmediatamente después de la inyección puede ocurrir una reacción a la procaína que se manifiesta por ansiedad y un complejo neurológico que desaparecen luego de 5 a 15 minutos, sin tratamiento. Es importante no confundir esta reacción con anafilaxia a la penicilina. Téngase presente que por cada 300.000 UI existen 120 mg de procaína, de modo que dosis altas de esta penicilina pueden acumular cantidades tóxicas de procaína.

Dosis: 0.5 a 1'200.000 U cada 12 a 24 h. En pediatría 25.000 a 50.000 U/Kg/día.

c) **Bencilpenicilina clemizol:** Es penicilina G a la que se le ha añadido clemizol para hacerla de depósito. Su vida media es parecida a la de la penicilina procaína y debe administrase por vía IM cada 12 horas. El clemizol es un antihistamímico que prolonga la vida media de la penicilina, pero no garantiza que personas hipersensibles puedan desarrollar cualquier forma de alergia, incluyendo shock anafiláctico.

d) **Bencilpenicilina benzatínica:** Se la usa sólo por vía IM y se obtienen niveles séricos bajos por un lapso de 3 a 4 semanas. Es útil en el tratamiento de infecciones causadas por estreptococo del grupo A, para profilaxis de fiebre reumática y para el tratamiento de la sífilis y otras treponematosis.

Dosis: de 1.2 a 2.4 millones de unidades una sola vez a la semana. En pediatría 0.5 a 1.2 millones de unidades.

Comercialmente existen formas farmacéuticas que asocian penicilina de acción corta con penicilinas de acción lenta o semilenta, con el propósito de alcanzar altas concentraciones iniciales y mantener luego niveles prolongados a mediano o largo plazo.

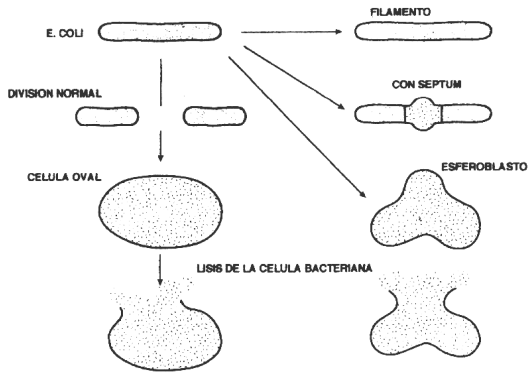
PENICILINAS RESISTENTES A PENICILINASA

La ventaja de estas penicilinas sobre la benzilpenicilina, es su actividad contra S. aureus productor de penicilinasa. La acción de estas penicilinas contra gérmenes susceptibles a la penicilina G es generalmente adecuada pero muy variable. La más eficaz por vía parenteral es la nafcilina; la dicloxacilina y cloxacilina son los mejores agentes por vía oral.

Ninguno de los antibióticos de este grupo es efectivo para tratar infecciones causadas por entero-

TABLA 88-IV
Vías de administración y principales indicaciones de las penicilinas

DROGA	VIA	INDICACIONES
Penicilina G sódica	I.M. I.V.	Estreptocócicas, infecciones por meningococo y neumococo
Penicilina G benzatínica	I.M.	Profilaxis Fiebre Reumática-Sífilis
Penicilina G procaína	I.M.	Gonorrea-Sífilis
Penicilina V	Oral	Formas moderadas de: faringitis, amigdalitis, escarlatina, erisipela, Profilaxis de Fiebre Reumática
Penicilinas resistentes a penicilinasa (Cloxacilina)	Oral, IM, IV	Inf. estafilocócicas
Carbenicilina, piperacilina ticarcilina, mezlocilina	I.V.	Inf. x Pseudomonas Inf. x Enterobacterias, H. influenzae, S. faecalis
Penicilinas + I.B.L.	Oral, IM, IV	Inf. x S. aureus, bacteroides, anaerobios, P. aeruginosa



88.4 Efectos morfológicos provocados por la fijación de antibióticos betalactámicos a PBP.

coco, neiserias o enterobacterias; **temocilina** es una excepción por su gran actividad contra enterobacterias. En los últimos años han aparecido S. aureus resistentes a estos fármacos especialmente a nivel hospitalario y se les conoce con el nombre de estafilococos meticilino-resistentes, los mismos que deben ser tratados con otros antimicrobianos.

A pesar de que las penicilinas son el prototipo de antibióticos bactericidas, ciertas cepas de S. aureus pueden ser solamente inhibidas en su multiplicación pero no muertas por penicilinas resistentes a la penicilinasa. La relevancia clínica de esta tolerancia no es clara y de hecho puede ser rota in vitro, al añadir un aminoglucósido que tenga acción sobre estafilococos.

1. Presentaciones para uso oral:

a) Cloxacilina: Alcanza su mayor concentra ción después de 30 a 60 minutos de haberse ingerido 500 mg.

Dosis: 250 a 500 mg c/6 h. En pediatría 50 a 100 mg/Kg/día.

b) Dicloxacilina: Es la que mejor se absorbe por vía oral alcanzando sus niveles máximos (16 ug/mL) después de media o una hora de haberse administrado 500 mg. Se la recomienda especialmente en las infecciones cutáneas causadas por S. aureus.

Dosis de 125 a 500 mg cada 4 a 6 horas. En niños 25 a 50 mg/Kg/día.

2. Presentaciones parenterales:

a) Oxacilina: Alcanza su máxima concentración (9 ug/mL) después de una hora de la inyección intravenosa. Tiene una muy buena actividad contra S. aureus y otros microorganismos gram positivos y posee una buena penetración en el líquido cefalorraquídeo. Su excreción es significativa por vía hepática y en falla renal no se requiere ajustar la dosis.

Dosis: 6 a 12 gramos por día fraccionados en 4 administraciones. En pediatría 60 a 200 mg/Kg/día.

b) Meticilina: Su principal indicación es el tratamiento de las infecciones causadas por estafilococo aureus sensible. Su ligadura a las proteínas plasmáticas es apenas del 10% y se asocia frecuentemente a nefritis intersticial, por lo cual no debe utilizarse en enfermos con falla renal y su uso en clínica está muy restringido.

c) Nafcilina: Es semejante a la oxacilina y quizás mejor para el tratamiento de infecciones severas. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal y su nivel sérico máximo se consigue después de una hora de haber administrado 500 mg. IV.

Dosis: de 6 a 12 g diarios divididos en 6 dosis. Pediatría: 60 a 200 mg/Kg/día.

d) Temocilina. (Temopen) Tiene una vida media de 5 horas con ligadura plasmática de 80% especialmente a las albúminas, de amplia distribución hacia los tejidos y escasa penetración al sistema nervioso, e igual que casi todas las penicilinas, la penetración hematomeníngea aumenta cuando las meninges están inflamadas. Se usa para tratar infecciones por gram negativos productores de betalactamasa a razón de 1-2 g. cada 12 horas.Viene en ampollas de 1 gramo que se inyectan endovenosamente en forma lenta.

C. PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO

Estas penicilinas son más activas contra bacilos gramnegativos y sobre algunos grampositivos, que la penicilina G. Ninguna es resistente a la penicilinasa y de hecho son ineficaces para la mayoría de infecciones estafilocócicas, para todas las especies de pseudomonas y muchas otras bacterias entéricas.

1.- Ampicilina y amoxicilina tienen una amplia actividad contra Escherichia coli, Proteus mirabilis, Enterococcus, Listeria monocytogenes, muchas salmonelas (incluyendo S. typhi), Shigella y

aproximadamente un 80% de Haemophilus influenzae tipo B.

a) Ampicilina: Existen numerosas formas farmacéuticas tanto para vía oral como parenteral. Alcanza muy buenos niveles terapéuticos en varios órganos y tejidos, como el aparato génito-urinario, articulaciones, senos paranasales, oído medio, pulmones, pleura, peritoneo, bilis y LCR.

Se excreta en un 75% por el riñon. El ajuste de dosis en insuficiencia renal prácticamente es innecesario a menos que virtualmente no exista función renal. Los niveles séricos máximos se alcanzan entre 20 a 60 minutos después de la administración de 500 mg.

Dosis: 250-500-1000 mg por vía oral o parenteral cada 4 ó 6 horas. En infecciones especialmente graves como las del sistema nervioso, pueden requerirse hasta 12 g/IV en 24 horas. Las dosis pediátricas se calculan entre 100 y 300 mg/Kg/día. (Ver tabla 85-V).

b) Amoxicilina: Tiene prácticamente el mismo espectro que la ampicilina pero con algunas ventajas, por ejemplo: mejor absorción gastrointestinal, mayo res niveles séricos y un esquema de dosis más conveniente (cada 8 horas). Produce menos frecuentemente diarrea. Por estas razones constituye el agente antimicrobiano por vía oral de primera línea para el tratamiento de infecciones génito-urinarias, salmonelosis, otitis media y bronquitis.

Dosis: 250 a 500 mg cada 8 horas. En pediatría 20 a 40 mg/Kg/día

c) Mecilinam (Selecidin) es otra penicilina semisintética útil contra enterobacteriáceas, con resistencia intrínseca de pseudomonas, preferida para infecciones urinarias o fiebre tifoidea, se administra a razón de 5-10 mg/Kg de peso por vía intravenosa lenta.

2.- Penicilinas anti-pseudomonas: Son activas contra un amplio espectro de microorganismos gram negativos incluyendo enterococo, pseudomona aeruginosa, muchas enterobacterias y la mayoría de anaerobios. No actúan contra estafilococo productor de betalactamasa.

a) Carbenicilina: La mayoría de especies aisladas de citrobacter, Klebsiella y pseudomonas presentan actualmente resistencia. Generalmente se la asocia a aminoglucósidos para aumentar su espectro o demorar el desarrollo de resistencia en las bacterias. Si se usan infusiones intravenosas, nunca deben mezclarse con carbenicilina los aminoglucósidos en la misma solución ya que existe una mutua inactivación farmacológica.

TABLA 88-V

Dosis y preparados de las aminopenicilinas

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIONES
AMPICILINA Ampiclox D* Binotal* Deripen* Espectrocilina* Servicilin* Standacilin*	2-4 g/día dividida en dosis c/6 h. Niños 50-100 mg/Kg/día dividido en dosis c/6 h. Oral Ampicilina Sódica 2-12 g/día en dosis c/6 h. Niños 100-200 mg	Cáps. y Comps. 250-500 y 1000 mg Susp. oral 125 y 250 mg/5 ml Fcos. 125-250-500 y 1000 mg.
AMOXICILINA Amoxil* Bristamox* Grunamox* Moxylin* Oxipen* Servamox*	750-1500 mg/día dividida en dosis c/8-6 h. Niños 40/mg/Kg/día dividido en dosis c/8 h. Oral.	Cáps. 250-500 mg. Susp. oral 125 y 250 mg/5 ml.
BACAMPICILINA Bacampicin* Spectrobid	800-1600 mg/día dividida en dosis c/12 h. Niños 25-50 mg/Kg/día dividido en dosis c/12 h.	Tab. 400 mg Susp. oral 125 mg/5 ml.
CICLACILINA (Cyclapen)	1-2 g/día dividido en dosis c/6 h. Niños 50-100 mg/Kg/día dividido en dosis c/6 h. Oral.	Tab. 400 mg Susp. 250 mg/5 ml.

* De venta en Ecuador.

Actualmente su uso es muy restringido y solamente se administrará en infecciones cuyos microorganismos hayan probado ser susceptibles. Puede utilizarse junto con otros antimicrobianos en el tratamiento empírico de pacientes febriles con neutropenia o fibrosis quística. Es un antibiótico de tercera línea para el tratamiento de infecciones por anaerobios.

Nunca se la debe usar como monoterapia porque aumenta la emergencia de cepas mutantes resistentes.

Dosis: Para infecciones sistémicas se requieren grandes cantidades por vía intravenosa: 20 a 30 gramos/día en dosis divididas. Su máxima concentración plasmática se alcanza después de la administración de 5 g IV (300 ug/mL). Su alto contenido de sodio puede provocar sobrecarga salina o hipokalemia.

b) Ticarcilina: Tiene el mismo uso clínico y espectro antimicrobiano que la carbenicilina, pero es mucho más activa contra Pseudomona aeruginosa y se requieren dosis menores: 15 a 20 g/día fraccionados. En pediatría se usan de 200 a 300 mg/Kg/día. (Ver tabla 88-VI).

3.- Penicilinas de "cuarta generación". Se conocen así a la **azlocilina, mezlocilina piperacilina** y **mecilinam** Se caracterizan por ser más activas que otras contra klebsiella, pseudomonas, E. coli, serratia, proteus, enterobacter, citrobacter y yersinia. Son muy activas contra neisserias, enterococos y anaerobios. Los estafilococos productores de penicilinasa y H. influenzae son resistentes. La piperacilina tiene la mejor actividad in vitro contra Pseudomona aeruginosa.

La emergencia de cepas mutantes resistentes durante la terapia con estas penicilinas es un problema clínico importante, por lo cual nunca deben ser usadas solas, recomendándose la terapia combinada especialmente con aminoglucósidos, en el tratamiento de infecciones severas causadas por bacilos gram negativos.

Dosis: de 12 a 24 g/día/IV, en dosis divididas cada 4 h. En pediatría 300 mg/Kg/día. Los niveles séricos máximos (160-200 ug/mL), se obtienen media hora después de la administración de 2 g. IV

Farmacopatología

La **hipersensibilidad** es común a todas las preparaciones, existiendo reacciones cruzadas entre casi todos los grupos, incluyendo las cefalosporinas. Sin embargo, estas reacciones no son uniformes y varían de un grupo a otro. Las penicilinas orales parecen tener un índice bajo de reacciones de hipersensibilidad en comparación con las penicilinas parenterales.

La mayoría de reacciones cutáneas no urticariales que se han visto con la ampicilina, parecen deberse a una infección viral concurrente o a otros factores no inmunológicos que sin embargo no contraindican su uso. De hecho este es un fenómeno frecuente cuando se administra ampicilina en pacientes que cursan con mononucleosis infecciosa de tal suerte que para muchos autores, cuando aparece este signo, se debe sospechar enfermedad mononucleósica hasta no demostrar lo contrario.

a) Reacciones de tipo inmediato: Incluyen urticaria, edema angioneurótico y la anafilaxis. Esta

TABLA 88-VI

Dosis y preparados de las penicilinas antipseudomónicas

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIONES
CARBENICILINA (Geopen Pyopen Rexcilina)	4-8 g/día dividido en dosis c/6 h. Niños 50-200 mg/Kg/día dividido en dosis c/6 h. IM-IV. Infusión contínua	Fcos. 2 y 5 g
INDANIL CARBENICILINA (Geocilin)	1 a 2 tab. c/6 h.	Tab. 382 mg
TICARCILINA (Tarcil Ticar Ticarpen)	4 g/día dividido en dosis c/6 h. Niños 50-100 mg/Kg/día dividido en dosis c/6-8 h. IM-IV Infusión contínua	Fcos. 1-3-6-20 y 30 g
AZLOCILINA (Azlin Securopen)	8 g/día dividido en dosis c/6 h. IV lenta (Poca experiencia en niños)	Fcos. 2-3 y 4 g
MEZLOCILINA (Baypen Mezlin)	1.5 a 2 g c/6 h. IM-IV (Poca experiencia en niños)	Fcos. 1-2-3-4 y 20 g

última puede poner en grave riesgo la vida y debe ser tratada con epinefrina al 1:1000 y medidas de soporte para mantener una vía aérea libre y un volumen circulatorio eficiente. Desde luego la reacción anafiláctica que puede ser mortal, solo aparece en el 0.2% de pacientes que reciben penicilinas, de ahí la necesidad de hacer cuidadoso interrogatorio y pruebas de sensibilidad.

b) **Reacciones demoradas:** la incidencia es de un 5% aproximadamente y son fiebre, eosinofilia, enfermedad del suero y una variedad de condiciones dermatológicas que pueden ir desde un simple eritema hasta dermatitis exfoliativa. Ocasionalmente aparecen fenómenos autoinmunes como vasculitis y anemia hemolítica Coombs positiva.

Reacciones hematológicas

Cuando las penicilinas semisintéticas se usan en altas dosis por períodos prolongados, pueden provocar granulocitopenia que revierte rápidamente cuando se suspende la administración. La inhibición de la agregación plaquetaria es un fenómeno que se ha visto con las penicilinas antipseudomonas y que está relacionado con la dosis, raramente pueden aparecer problemas de sangrado. Diversos grados de leucopenia se ha visto con casi todas las penicilinas, especialmente con las de última generación.

Sobre riñon e hígado

La nefritis intersticial (eosinófilos y eritrocitos en el sedimento urinario) fue el primer fenómeno reconocido con la meticilina a grandes dosis, pero también se ha reportado como una complicación rara de prácticamente todas las penicilinas. (Tabla 88-VII).

Una hepatoxicidad de mediana intensidad y casi siempre reversible, ocurre con la oxacilina y carbenicilina cuando se dan dosis altas.

Sobre el sistema neuromuscular

Las dosis altas de penicilina intravenosa o por vía intratecal o en pacientes con función renal disminuida pueden provocar mioclonías y convulsiones.

Otras

Como con otros antimicrobianos pueden desarrollarse superinfecciones por gérmenes mutantes resistentes o por hongos, especialmente candida; la más severa es debida a Clostridium dificile que sobre todo ocurre con las penicilinas de alta eliminación biliar o las de amplio espectro Todas las penicilinas orales producen en ocasiones náusea, vómito o diarrea moderada. Existen reportes de enterocolitis invasiva.

La reacción de Herxheimer se ve principalmente cuando se trata de sífilis con penicilinas naturales y se caracteriza por hiperpirexia, hipotensión, dolores osteomusculares. Su mecanismo no es bien conocido y puede estar relacionado a una liberación brusca de endotoxinas por el efecto bactericida del antibiótico. No se la debe confundir con la anafilaxia.

Algunos preparados tienen alto contenido de sodio de modo que la sobredosificación conlleva retención de líquidos e hipopotasemia. Las inyecciones intramusculares pueden dar complicaciones locales, incluyendo abscesos y reacciones tipo Arthus.

Interacciones medicamentosas

a) Cuando las penicilinas se asocian a bacteriostáticos como eritromicinas, tetraciclinas, cloranfenicol, su efecto se anula o disminuye.

b) Al asociar penicilinas con agentes bactericidas, puede obtenerse sinergismo de suma si son del mismo grupo. Pero con antibióticos de otras familias como por ejemplo aminoglucósidos, el resultado es un sinergismo de potenciación, propiedad que se la usa ampliamente con fines terapéuticos para tratar en forma empírica infecciones graves o endocarditis bacteriana.

c) Los inhibidores de betalactamasas como el sulbactam, clavulanato o tazobactam, aumentan el espectro antibacteriano de las penicilinas y las hacen resistentes a las betalactamasas.

d) La administración conjunta de betalactámicos y anticoagulantes puede potenciar el efecto de éstos, por lo que el riesgo de hemorragias, aumenta.

e) EL probenecid interfiere con los mecanismos renales de eliminación de fármacos, aumentando la vida media de las penicilinas, lo cual puede servir en terapéutica para elevar sus concentraciones séricas.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BAYLESS, KW. The bacterial action of penicillin: new clues to on unsolved mystery. Trends Microbiol. 81274, 2000.

BUSH, K. JACOBBY G.A. and MEDEIROS, A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Ag. Chemether.:39,1211, 1995.

CULLMMAN, W., STIEGLITZ, M. Antibacterial activity of piperacillin and tazobactam againts beta-lactamase-producing clinical isolates. Chemoterapy; 36:356, 1990.

CHAMBERS, H.F., NEU, H.C.: "Penicilinas", en: Mandell/Bennet/Dolin. "Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. Cuarta Ed. Panamericana, 258-273.

CHIRIBOGA, M. Antibióticos beta lactámicos. En: Sarnaniego, E. Fundamentos de Farmacología Médica. Ed. Universitaria, U.C. 5ta. Ed. Quito-Ecuador, 1999.

DONOWITZ, GR. MANDELL, GL. Beta-lactam antibiotics. N. Engl. J. Med. 318:490, 1998.

HAMPEL, B., LODE H., BRUCHNOR, G. et al.: Comparative pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/amoxicillin in human volunters. Drugs; 35 (suppl.7) 29-33, 1988.

SENSAKOVIC, J.W., SMITH, L.G. Beta-lactamase inhibitor combinations. 79(4) 695-704, 1995.

TIPPER, DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther. 27:1, 1985.

TOOD, P.A., BENFIELD, P. Amoxicillin/clavulanic acid an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs; 39:264, 1990.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 89

ANTIBIÓTICOS BETALACTAMICOS CEFALOSPORINAS

Edgar samaniego Rojas.

INTRODUCCIÓN

El círculo que opera en el manejo y consumo de antimicrobianos amerita una detenida y sensata reflexión médica: la ecología bacteriana se trastorna cada vez que ingresan nuevos antimicrobianos al uso clínico, pero a poco, los microorganismos son hábiles para ponerle trampas a los modernos antibióticos y progresar en su ofensa a la salud biológica del paciente. La investigación se traslada a la síntesis de sustancias nuevas para el mismo oficio y desgraciadamente tras el mismo destino; el uso y abuso lleva irremediablemente a ampliar el radio de acción de las cepas resistentes. Así se cierra y abre este círculo vicioso, mas, lo evidente es que cada año el coste de tratamiento antimicrobiano resulta cada vez más oneroso y por cierto inalcanzable para un sector importante, quizá el mayoritario de la población mundial.

En 1989, en USA se consumieron cerca de 3.422 millones de dólares en antimicrobianos, es decir 17.1 dólares por persona; en Ecuador, ese mismo año, el consumo fue de 1.5 dólares por persona y significó el 25.5% del mercado total de fármacos en nuestro país.

En este panorama, las cefalosporinas tienen importante ubicación ya que son sustancias de acelerada expansión, pero también de costos altos. Se trata de antibióticos bactericidas con escasa toxicidad, de amplio espectro antibacteriano, fáciles de administrar por diferentes rutas, con una interesante capacidad de aplicación terapéutica. Se descubrieron en 1948 cuando Brotzu encontró en la costa de Cerdeña, junto a la boca de un desagüe de aguas servidas el hongo ***Cephalosporium acremonium,*** *de cuyos filtrados observó in vitro que podrían inhibir el crecimiento de Staphylococcus aureus. Se inició la búsqueda de las sustancias activas: allí estaban las cefalosporinas siendo la cefalotina introducida con el nombre comercial de Keflin la primera sustancia llevada al uso clínico en 1962. Desde entonces, cerca de 45 cefalosporinas tienen vigencia en el mercado mundial.*

QUÍMICA

El núcleo básico de este grupo de antibióticos no es muy distinto del anillo que sustenta la estructura molecular de las penicilinas; en efecto, derivan del ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA), muy parecido al 6-aminopenicilánico, pues tiene un anillo betalactámico unido a otro de dihidrotiazolidina (Ver Cap. 88). La conformación de las cefalosporinas naturales

(Fig. 89.1), les permite una actividad antimicrobiana relativamente baja, pero las sustituciones introducidas en Rl y R2 originan compuestos de mayor actividad y toxicidad reducida.

La presencia de modificaciones en la cadena lateral del C7 cambia la potencia y espectro de actividad antimicrobiana, confiriéndoles estabilidad frente a las betalactamasas; en efecto, si se reemplaza el anillo hexacíclico por otro pentacíclico que contiene N y S, la molécula adquiere capacidad contra gérmenes anaerobios. Así mismo, la presencia de un grupo alfametoxi en esta posición origina el grupo de las **cefamicinas** (Cefotetan, cefminox, cefmetazol, cefbuperazona, cefoxitina), que tiene su raíz en la cefamicina C obtenida del **Streptomyces lactamduras** y que para la mayoría de autores no constituye sino parte integrante del mismo grupo de cefalosporinas, pero tienen gran estabilidad frente a las betalactamasas.

Las sustituciones en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico modifican los parámetros farmacocinéticos, amplían el espectro de actividad y crean efectos adversos como intolerancia al alcohol y trastornos de la coagulación.

Clasificación

La forma usual y más generalizada de agrupar a estas sustancias consulta el orden cronológico de aparición en el uso clínico, de modo que hoy se distinguen cuatro generaciones.

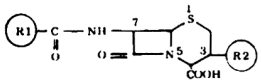
a. Cefalosporinas de primera generación.- Se identifican como altamente efectivas contra gérmenes gram positivos incluidos los productores de penicilinasa aunque excluye el estafilococo meticilinoresistente y el enterococo; son escasamente activas contra gram negativos y carecen de efectividad frente a anaerobios. No penetran (o lo hacen pobremente) al sistema nervioso central. Se incluyen en el grupo: (Fig. 89.1).

- Cefadroxilo
- Cefaloglicina
- Cefalexina
- Cefaloridina
- Cefalotina
- **Cefapirina**
- Cefatricina
- Cefazedona
- Cefazolina
- Cefradina
- Cefroxadina

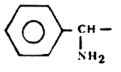
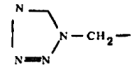
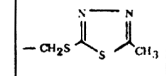
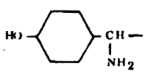
b. Cefalosporinas de segunda generación.- Tienen mayor actividad contra gérmenes gram negativos pues ofrecen mejor estabilidad a la hidrólisis por betalactamasas, la actividad contra gram positivos es menor, no tienen actividad contra pseudomonas y no cruzan la membrana hematoencefálica (salvo cuando está inflamada). Se incluyen: (Fig. 89.2).

- Cefaclor
- Cefamandol
- Cefonicida
- Ceforanida
- Cefoxitina
- Cefmetazol
- Cefotetan
- Cefuroxima
- Cefprozil

c. Cefalosporinas de tercera generación.- Son más estables a la hidrólisis betalactámica que las anteriores, de gran actividad contra N. gonorrhoeae, notablemente activas contra anaerobios y pseudomonas. Llegan al sistema nervioso central. Se incluyen: (Fig. 89.3).



1ra. GENERACION

COMPUESTO	VIA	R1	R2	t½ (h)	Mt.	PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS
CEFALEXINA	Or.			1	NO	– ALTA EFICACIA PARA GRAMPOSITIVOS (ESTREPTOCOCO, ESTAFILOCOCO). – ACTIVIDAD MODESTA CONTRA GRAMNEGATIVOS. – INOCUAS PARA ANAEROBIOS ENTEROCOCOS, ESTAFILOCOCO METICILINO RESISTENTE NO CRUZAN MEMBRANA HEMATOENCEFALICA
CEFAZOLINA	Prtl.			1.8	NO	
CEFADROXIL	Or. Prtl.			1.5	NO	

89.1 Estructura básica de las cefalosporinas de primera generación

- Cefodizima
- Cefmenoxima
- Cefoperazona
- Cefotaxima
- Ceftazidima
- Ceftibuteno (oral)
- Cefdinir
- Cefditoren
- Ceftizoxima
- Cefixima
- Cefpiramida
- Ceftriaxona
- Moxalactam
- Latamoxef
- Cefpodoxima (oral)

d. Cefalosporinas de cuarta generación. Tienen un espectro amplio, se usan para infecciones por aerobios gram negativos resistentes a las de tercera generación y son más estables contra las β-lactamasas. Incluye:

- Cefepime
- Ceptarolina

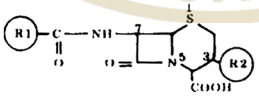
Espectro antimicrobiano

a. Cefalosporinas de primera generación.- Este grupo tiene alta actividad contra gérmenes grampositivos (superior a las otras dos familias), incluye la mayoría de estafilococos incluso el productor de penicilinasa S. aureus; sin embargo, el S. meticilinoresistente se considera resistente a todas las cefalosporinas lo mismo que el Streptococcus faecalis. Son efectivas para la mayoría de estreptococos piógenes (incluye A y beta hemolítico, agalactiae, viridans, anaerobio y pneumoniae), afecta varias cepas de gram negativos (E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis). Para más detalles ver tabla 89-I.

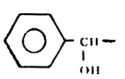
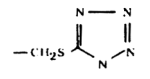
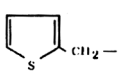
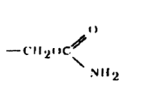
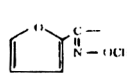
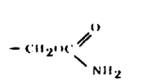
b. Cefalosporinas de segunda generación.- Como carácter general, este grupo es más activo contra gramnegativos pero menos contra grampositivos que la generación primera; su selectividad es mayor para: N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae (incluidas cepas resistentes a ampicilina), Citrobacter, Proteus, algunas especies de Serrada. Cefoxitina es la más activa del grupo contra Bacteroides fragilis. No tienen actividad contra Pseudomonas y Acinetobacterias.

c. Cefalosporinas de tercera generación.- Aunque tienen actividad contra gérmenes gram negativos sensibles a las cefalosporinas de primera generación, son considerablemente menos potentes que ellas; en cambio, el espectro contra gérmenes gramnegativos comunes y peligrosos en clínica infectológica aumenta en amplitud e intensidad; en efecto, son las más potentes contra N. gonorrhoeae y N. meningitidis, útiles para enterobacteriáceas (E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Morgagnella, Providencia, Serrada, Salmonella, Shigella incluyendo cepas resistentes a penicilina y aminoglucósidos). La Pseudomona es sensible de modo especial a ceftazidima, pero la actividad contra cocos anaerobios es inferior a la de penicilina.

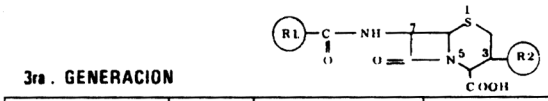
d. Cefalosporinas de cuarta generación.- Tienen el mismo espectro que las de tercera generación pero son más activas, contra estafilococo, enterococo y contra R aeruginosa por lo que se usa cuando este germen es resistente a ceftazidima. Son resistentes a beta-lactamasas de espectro extendido y codificadas por cromosomas; carecen de actividad frente a S. aureus meticilino resistente.



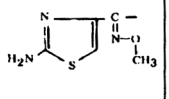
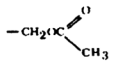
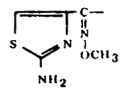
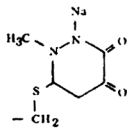
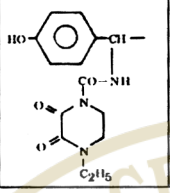
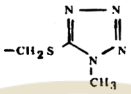
2da. GENERACION

COMPUESTO	VIA	R1	R2	t ½ (h)	Mt. o/o	PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS
CEFAMANDOL	IM – IV			0.8	NO	-- MAYOR ACTIVIDAD PARA GRAMNEGATIVOS (NEISSERIA, HAEMOPHILUS) -- ESCASA ACTIVIDAD PARA GRAMPOSITIVOS. – ALGUNA EFICACIA PARA ANAEROBIOS. · INACTIVA CONTRA PSEUDOMONAS · MINIMA PENETRACION BARRERA HEMATO MENINGEA
CEFOXITINA	IM – IV			0.8	< 2	
CEFUROXIMA	IM – IV			1.5	NO	

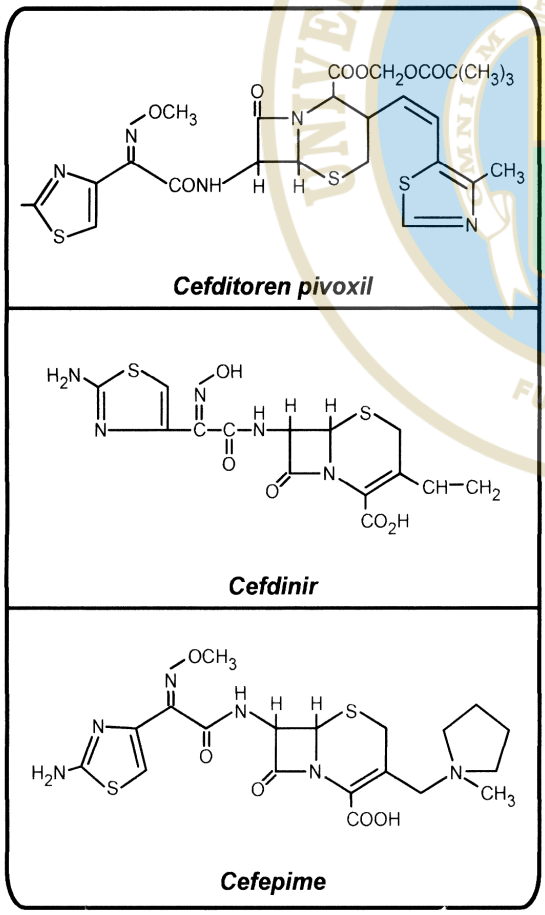
89.2 Estructura básica de las cefalosporinas de segunda generación.



3ra. GENERACION

COMPUESTO	VIA	R1	R2	t½ (h)	Mt o/o	PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS
CEFOTAXINA	IM – IV			1.2	30–50	– MAYOR ACTIVIDAD PARA ENTEROBACTERIACEAS (PSEUDOMONAS, KLEBSIELLAS). – ALTA EFICACIA PARA ANAEROBIOS B. FRAGILIS). – RESISTENTES A LA BETALACTAMASA. PENETRAN BARRERA HEMATOMENINGEA
CEFTRIAXONA	IM – IV			8	NO	
CEFOPERAZONA	IM – IV			2.1	NO	

89.3 Estructura básica de las cefalosporinas de tercera generación.



89.4 Estructura de cefalosporinas de cuarta generación.

CEPTAROLINE (Teflaro)

Es una cefalosporina de quinta generación con sensibilidad para gérmenes meticilino y vancomicino resistentes, utilizada en infecciones agudas y severas de la piel y neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad. Es ácido lábil y se administra por vía intravenosa, no se afecta por el sistema oxidadas hepáticas de citocromo y el metabolismo ocurre por apertura del anillo beta lactámico. Se elimina en 80% activa por el riñón, el mecanismo de acción y de resistencia es similar al resto de cefalosporinas. Como reacciones adversas se reportan reacciones de hipersensibilidad, diarrea, náusea y debe advertirse el riesgo de colitis por clostridium difícile. Se administra por vía endovenosa 600 mg c/12 horas, procurando que la infusión sea lenta, en al rededor de una hora.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Tienen el mismo mecanismo de acción descrito ampliamente para las penicilinas, e igual ocurre con la resistencia, de modo que los mecanismos para esta ultima son:

1. Incapacidad de transitar por las porinas: ello sobre todo ocurre en los gérmenes gram negativos, ya sea porque el número de porinas ha disminuido o bien porque las mutaciones bacterianas alteran la conformación estructural de la porina. Sería el caso de distintas cepas de pseudomonas. (capítulo 87)

TABLA 89-I

Espectro antimicrobiano de las cefalosporinas, aztreonam e imipenem

	P. AERUGINOSA	B. FRAGILIS	CLOSTRIDIA	STAPH. AUREUS	STREPTOCOCCI	STREP. FAECALIS Y FAECIUM	ESCH. COLI	KLEBSIELLA SP.	PROTEUS MIRABILIS	ENTEROBACTER	SERRATIA	H INFLUENZAE	L. PNEUMOPHILIA	CHLAMYDIA SP.	MYCOPLASMA	N. MENINGITIDIS	LISTERIA
CEFADROXIL	-	-	+	+	+	-	90	90	85	-	-	-	-	-	-	+	-
CEFAZOLINA	-	-	+	+	+	-	90	90	85	-	-	-	-	-	-	+	-
CEFUROXIMA	-	-	v	+	+	-	95	90	+	?50	-	+	-	-	-	+	-
CEFOXITINA	-	+	v	?+	+	-	95	85	+	-	-	+	-	-	-	+	-
CEFOTAXIMA	-	-	v	+	-	-	+	+	+	?80	+	+	-	-	-	+	-
CEFTIZOXIMA	-	-	v	+	+	-	+	+	+	?80*	+*	+	-	-	-	+	-
CEFTAZIDIMA	+*	-	v	+	+	-	+	+	+	?80*	+*	+	-	-	-	+	-
LATAMOXEF	-	+	v	?+	-	-	+	+	+	?80*	+	+	-	-	-	+	-
AZTREONAM	90	-	-	-	-	-	+	+	+	?90*	+*	+	-	-	-	+	-
IMIPENEM	+	+	+	+	+	90	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	?

+ = Con actividad contra el 98% de las cepas
- = Inactivo contra el 98% de las cepas
n = % de cepas susceptibles
v = Actividad muy variable
? = Datos insuficientes
* = Posibilidad de resistencia durante el tratamiento.

2. Pérdida de afinidad a las PBP: puede ser natural como ocurre con enterococos, legionelas, candida, clostridium; o bien, adquirida como es el caso de los gérmenes gram positivos y con menor frecuencia E. coli, N. gonorrhoeae.

3. Producción de cefalosporinasas, enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico del antibiótico: es el mecanismo de mayor importancia clínica y se observa sobre todo con gérmenes gram negativos, quizá porque ellos depositan las enzimas y las concentran en el espacio periplasmático. La síntesis de éstas enzimas puede ser mediada cromosómicamente o a través de plasmidios y a la vez ser constitutivas de las bacterias o ser inducibles. Las cefalosporinasas extracromosómicas (plásmidos R) hidrolizan las cefalosporinas de primera generación y varias de segunda pero no lastiman las de tercera y cuarta generación.

Las cefalosporinasas producidas por mecanismo cromosómico asoman generalmente en concentraciones bajas y no parecen ser responsables de resistencia natural de estos antibióticos, sin embargo su producción aumenta sea por inducción o desrepresión, riesgo que se corre con las cefalosporinas de segunda generación como cefoxitina y las de tercera generación; algunas cepas de E. coli y Klebsiella son resistentes a la cefoperazona por cuanto este germen sigue siendo sensible a algunas variedades de betalactamasa. Sin embargo, con las cefalosporinas de tercera generación, la resistencia de varios gérmenes no puede deberse a hidrólisis del anillo betalactámico sino al "atrapamiento" de antibiótico y la formación de un complejo estable que permite a la enzima secuestrar a la cefalosporina impidiéndola que progrese al encuentro de las PBR

Farmacocinética

Absorción.- Varias cefalosporinas, especialmente pertenecientes a la primera generación y un par de las de segunda, son ácido-resistentes y esto permite administrarlas por vía digestiva: cefalexina cefradina, cefadroxil, cefaclor, cefuroxima acetil, todas las demás son acidolábiles o deben inyectarse por vías IM o IV; cefradina y cefuroxima pueden también administrarse por vía parenteral y en el comercio se disponen de formas farmacéuticas para hacerlo. Después de una dosis de 500 mg las concentraciones plasmáticas, en 60-90 minutos, alcanzan cifras de 15-20 mcg/ml que superan fácilmente los niveles de CIM. La presencia de alimentos o de leche retarda la absorción.

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación son acidolábiles y por ello solamente se adminis-

TABLA 89-II

Principales parámetros farmacocinéticos de las cefalosporinas

NOMBRE GENERICO	LIGADURA PROTEICA %	VOL. DE DISTRIB. (L/Kg)	METABOL. (%)	T 1/2 (h)	RECUP. ORINA (%)	CONC. SERICA 1g.mcg/ml	PENETR. SNC.
PRIMERA GENERACION							
Cefalotina	70	0.26	20-30	0.8	70-80	20	Deficiente
Cefadroxilo	15-20	0.31	NO	1.4	90	16*	Deficiente
Cefalexina	10-15	0.26	NO	0.9	90	15*	Deficiente
Cefapirina	45-50	0.13	40	0.7	90	20	Deficiente
Cefazolina	85	0.12	NO	1.8	95	60	Deficiente
Cefradina	20	0.25	NO	0.8	90	24	Deficiente
SEGUNDA GENERACION							
Cefamandol	70-80	0.16	NO	1	80-95	26	Escasa
Cefoxitina	70-80	0.13	<2	1	80-95	22	Escasa
Cefuroxima	33	0.19	NO	1.5	90	36	Inflamac.
Ceforanida	80	0.16	NO	2.8	90	74	Deficiente
Cefonicida	95	0.11	NO	4.2	90	100	Escasa
Cefaclor	25	0.24	NO	0.8	60-85	—	Escasa
TERCERA GENERACION							
Cefotaxima	38	0.25	30-50	1.2	75-90	20	Inflamac.
Ceftazidima	17	0.21	NO	1.8	75-90	32	Inflamac.
Ceftriaxona	83-95	0.12	NO	6-9	40-65	100	Inflamac.
Cefoperazona	87-93	0.14	NO	20	25	70	Impredec.
Ceftizoxima	30	0.35	NO	16	80-90	39	Inflamac.
Moxalactam	50	0.25	NO	2.1	70-90	27	Inflamac.

* Luego de administración de 500 mg oral.

tran por vía parenteral, cefonicida y ceftriaxona son las que dan concentraciones plasmáticas más altas, pero causan dolor al momento de la inyección cuya intensidad varía de acuerdo con el tipo de antibiótico. Han surgido algunas de tercera generación como ceftibuteno y cefpodoxima que se dan por vía oral.

Las de cuarta generación presentan también dificultades por la vía oral y por ello se administran parenteralmente.

Transporte y distribución.- Las de primera generación (excepto cefazolina) se ligan en baja proporción a las proteínas del plasma y se distribuyen ampliamente en fluidos y tejidos corporales, excepto el tejido cerebral al cual no alcanzan incluso cuando existen procesos inflamatorios.

Las de segunda generación (excepto cefuroxima) tienen índices altos de ligadura proteica, siendo la cefonicida la que se une en mayor proporción (95%); tienen mejor capacidad de distribución tisular que las anteriores; en efecto, alcanzan con facilidad los fluidos pleural, sinovial y bronquial, el fluido cerebro-espinal es alcanzado dando concentraciones terapéuticas por cefuroxima, cuando hay meninges inflamadas (Ver tabla 89-II).

Las cefalosporinas de tercera generación presentan tasas elevadas de ligadura proteica pero los volúmenes de distribución son bajos, llegan con facilidad a los diferentes tejidos y fluidos corporales aunque la penetración por la barrera hematomeníngea es pobre, salvo cuando estas membranas están inflamadas, caso en el cual el traslado es efectivo especialmente con cefamandol y ceftriaxona.

Cefepime tiene un volumen de distribución de 18 L con 20% de ligadura a las proteínas del plasma, la barrera hematomeníngea es franqueada en los procesos inflamatorios.

Metabolismo y excreción.- Las cefalosporinas de primera generación sólo se metabolizan parcialmente e incluso algunas como las de administración oral se eliminan activas por orina casi en 100% y en mínima proporción a través de la bilis. La excreción renal se realiza tanto por filtración glomerular (cefaloridina) como por secreción tubular (cefalotina), de modo que probenecid, lo mismo que con penicilinas, bloquea el mecanismo de secreción y ahorra antibiótico.

Las de segunda generación usan los mismos mecanismos de excreción renal que las anteriores aunque se recuperan en orina casi totalmente activas toda vez que no sufren procesos de metabolización hepática: la ceforanida no se excreta por secreción tubular, de modo que es inútil asociarla a probenecid. Dos cefalosporinas de este grupo: ceforanida y cefonicida, tienen vidas medias de eliminación prolongadas y por esto los intervalos de dosificación suelen ser más prolongados.

TABLA 89-III

Uso actual como drogas de primera elección

GERMEN	ENFERMEDAD	SELECTIVO	ALTERNATIVO
ENTEROBACTER AEROGENES	INFECCIONES TRACTO URINARIO Y OTRAS	CEFAMANDOL U OTRA G3	PENICILINA ANTISEUDOMONA
PROTEUS	INFECCIONES TRACTO URINARIO	CEFALOSPORINA G3	PENICILINA ANTISEUDOMONA
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	NEUMONIA	CEFALOSPORINA + AMINOGLUCOSIDO	MEZLOCILINA + AMINOGLUCOSIDO
	INFECCION TRACTO URINARIO	UNA CEFALOSPORINA	AMINOGLUCOSIDO O COTRIMOXAZOL
SERRATIA	INFECCIONES HOSPITALARIAS Y OPORTUNIST.	CEFOXITINA, CEFOTAXIMA	AMINOGLUCOSIDOS
HAEMOPHILUS INFLUENZAE No P. AERUGINOSA	EPIGLOTIS, NEUMONIA, MENINGITIS	CEFOTAXIMA O MOXALACTAM	CEFUROXIMA
E. COLI - KLEBSIELLA PROTEUS	MENINGITIS	CEFOTAXIMA, CEFTRIAXONE	MOXALACTAM, AMPICILINA
E. COLI-B. FRAGILIS N. GONORRHOEAE	ENF. PELVICA INFLAMATORIA AGUDA	CEFOXICITINA + DOXICICLINA	METRONIDAZOL + DOXICICLINA

Las de tercera generación (excepto cefotaxima) no sufren procesos de metabolización hepática, ella es transformada en 30% a metabolitos de escasa actividad antibacteriana. La conducta excretoria no es igual para todos los miembros de este grupo: mientras cefotaxima, ceftizoxima y cefmenoxima usan mecanismo de filtración y secreción, las demás del grupo sólo se eliminan por filtración glomerular. Así mismo existen diferencias en cuanto a la vida media de eliminación, siendo ceftriaxona la que ofrece un rango más prolongado (6-9 horas) que facilita su administración una sola vez por día. Algunas y entre ellas la misma ceftriaxona y especialmente cefoperazona usan la bilis como otra ruta de depuración.

Las de cuarta generación son escasamente afectadas por el hígado de modo que la eliminación renal del medicamento sin cambio es casi total y hay una cuota que sale por la leche materna, de modo que el lactante puede recibir hasta 0.5 mg de la dosis materna en el día.

Todas las cefalosporinas deben ajustar las dosis diarias en aquellos pacientes con trastornos renales e insuficiencia en función de las cifras de creatinina, por la tendencia a acumulación plasmática; quizá cefoperazona es la de menor cuidado y desde esa óptica puede usarse en estos casos sin mayores precauciones.

Farmacopatología

1. **Reacciones de hipersensibilidad.-** Son los efectos adversos más comunes que ocurren con este grupo de antibióticos; de ellos, el rash cutáneo maculopapular es el que ocurre con más frecuencia, sin embargo, los trastornos de tipo inmediato mediados por las IgE como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria pueden también ocurrir y ocurren. Unos y otros estarán o no acompañados de fiebre y eosinofilia. Leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica mediadas por mecanismos inmunológicos son excepcionales.

La prueba de Coombs directa puede positivarse particularmente en tratamientos con cefalotina; al parecer, las cefalosporinas dañan la superficie de los hematíes y es en esa superficie alterada en la cual se fija la seroglobulina normal o bien un complejo formado por cefalosporina y globulina, que reacciona con la globulina antihumana.

Si bien la estructura química entre penicilinas y cefalosporinas es muy similar, las reacciones de sensibilidad cruzada entre estos dos grupos de betalactámicos es muy baja, menos de 5%; sin embargo, cuando se trata de reacciones de

TABLA 89-IV

Dosis y presentaciones de Cefalosporinas

NOMBRES	DOSIS	PRESENTACION
PRIMERA GENERACION		
CEFADROXILO (Duracef*, Ultracef)	500 mg - 1g c/12 h; Oral	Cáp. 500 mg, Tab. 1 g Susp. 125-250 mg/5 ml
CEFALEXINA (Cefadin*, Keflex)	250-500 mg c/6 h; Oral	Cáp. 250-500 mg Susp. 250-500 mg/5 ml
CEFALOTINA (Keflin)	0.5-1 g c/4-6 h; IM-IV	Fco-amp 500 mg 1-2 g
CEFAPIRINA (Cefadyl)	0.5-1.5 g c/6-8 h; IM-IV	Fco-amp 500 mg 0.5, 1, 2, 4 g
CEFAZOLINA (Cefacidal*, Kefzol)	0.5-1g c/6-8 h; IM-IV	Fco-amp 250-500 mg 1, 5, 10 g
CEFRADINA (Veracef)*	250-500 mg c/6 h; Oral IM-IV	Fco 250-500 mg 1, 2, 4 g Cáp. 250-500 mg Susp. 125-250 mg/5 ml
SEGUNDA GENERACION		
CEFAMANDOL (Mandol)	IM 0.5-1 g c/4-8 h IV 1-2 g c/4 h	Fco-amp 500 mg 1, 2, 10 g
CEFACLOR (Ceclor)	250-500 mg c/8 h; Oral	Cáp. 250-500 mg Susp. 125-250 mg/5 ml
CEFONICIDA (Monocid)	0.5-1 g c/12-24 h	Fco-amp 0,5-1 mg 20 g
CEFORANIDA (Precef)	0.5-1 g c/12 h; IM-IV	Fco-amp 500 mg y 1 g
CEFOXITINA (Mefoxin)*	IM 1-2 g c/6-8 h IV 1-3 g c/4 h	Fco-amp 1, 2, 10 g
CEFOTETAN (Cefotan)	1-3 g c/12 h	Fco-amp 1, 2 g
CEFUROXIMA (Zinnat)*	250-500 mg c/12 h	Tab. 125, 250, 500 mg
LORACARBEF (Lorabid)	Or. 200-400 mg c/12 h	Cáp. 200 y 400 mg

* De venta en Ecuador.

tipo inmediato, a pesar de la baja frecuencia es preferible evitar el uso de estas sustancias cuando un paciente ha presentado sensibilidad a cualquier betalactámico.

2. **Reacciones hematológicas.-** Las cefalosporinas de tercera generación que tienen en su cadena lateral un grupo metiltiotetrazol (cefamandol, cefoperazona, moxalactam) se han relacionado con episodios esporádicos de hemorragia e hipoprotrombinemia; esta última quizá se produzca por interferencia en el metabolismo hepático de la vitamina K y/o afectación de la microflora intestinal inducidas por betalactámicos. Las dosis altas de moxalactam están vinculadas con trastornos plaquetarios.

3. **Toxicidad renal.-** Tanto cefalotina como cefaloridina se han reportado como productoras de necrosis tubular renal cuando se administran a dosis altas o en pacientes con historia de disfunción renal, riesgo que aumenta si se dan en forma conjunta con aminoglucósidos o a pacientes de edad avanzada.

4. **Reacciones gastrointestinales.-** Aquellos trastornos menores como pirosis, náusea, vómito, anorexia, desaparecen en el curso del tratamiento, sin embargo y en forma excepcional (lo mismo que penicilinas) pueden ocasionar diarrea severa producida por Clostridium difficile que responde a la administración de vancomicina y líquidos parenterales.

5. **Reacciones locales y misceláneas.-** Por ser irritantes locales causan dolor en el sitio de la inyección o tromboflebitis si se administran por vía endovenosa, esta última se controla

TABLA 89-V

Dosis y presentaciones de cefalosporinas de tercera y cuarta generación

NOMBRES	DOSIS	PRESENTACION
TERCERA GENERACION		
CEFOPERAZONA (Cefobid)	1-2 g c/12 h IM, IV.	Fco-amp 1, 2 g
CEFOTAXIMA (Claforan)*	0.5-3 g c/4-6 h IM, IV.	Fco-amp 1, 2, 10 g
CEFTAZIDIMA (Fortum)*	1-2 g c/8-12 h IM, IV.	Fco-amp 500 mg; 1, 2 g
CEFMENOXIMA (Cemix)	0.5-2 g c/8-12 h IM, IV.	Fco-amp 500 mg; 1, 2 g
CEFTIBUTEN* (Cedax)	Or. 400 mg c/24 h	Cap. 400 mg Susp. 36 mg / ml.
CEFTIZOXIMA (Cefizox)	1-2 g c/8-12 h	Fco-amp 1, 2 g
CEFTRIAXONA (Rocephin)	1-2 g c/12-24 h	Fco-amp 500 mg; 1, 2, 10 g
MOXALACTAM (Moxam)	0.5-1 g c/8 h	Fco-amp 1, 2 g
CUARTA GENERACION		
CEFEPIME (Maxipime)*	IV 1-2 g c/12 h IM 0.5-1 g c/12 h	Vials. 0.5, 1, 2 g
CEFPIROMA (Cefrom)	IV. 1-2 g c/12 h	Vials. 1 y 2 g
CEFDIMIR (omnicef)	Or. 300-600 mg. c/día	Cap. 300 mg. Susp. 125 mg/5 ml.
CEFDITOREN (Spectracef)	Oral: 200-400 mg. c/12 h. No niños	Tab. 200 mg.

* De venta en Ecuador.

administrando la sustancia lentamente o alternando la vena usada para la inyección, la primera asociando a un anestésico local o mediante inyección profunda. Excepcionalmente podrían causar superinfecciones (por gérmenes para los cuales no tienen actividad: hongos) pero no se han reportado casos de teratogenicidad o embriotoxicidad, a pesar de que se transfieren libremente por la placenta.

Usos clínicos

Se trata de sustancias con una amplia expansión en el uso clínico, no sólo por ser bactericidas de amplio espectro sino porque la presencia de cepas resistentes es aún escasa y resultan efectivas para muchas bacterias resistentes a los antibióticos de uso inicial como penicilinas y aminoglucósidos. No deben ser herramientas de primera elección en la mayoría de infecciones sobre todo por su costo muy elevado. Se utilizan en los siguientes casos:

1. **Infecciones del aparato respiratorio:** las formas moderadas de sinusitis, amigdalitis, faringitis, bronquitis y neumonía neumocócica responden a las cefalosporinas orales de primera generación, pero la neumonía por Klebsiella exige una cefalosporina de tercera generación, igual que en las neumonitis hospitalarias multibacterianas resistentes a los antimicrobianos usuales, siendo la cefuroxima una buena alternativa como terapia simple.

   Si la infección se complica con septicemia por gram positivos o negativos, las cefalosporinas de tercera generación han dado curaciones de hasta el 90%, aunque una de primera o segunda generación asociada a un aminoglicósido constituye buena alternativa.

2. **Infecciones del tracto urinario:** las formas simples responden a las cefalosporinas orales de primera generación, pero las adquiridas en

hospitales quizá requieran una de tercera generación como alternativa menos tóxica que los aminoglucósidos. (Tabla 89-III).

3. **Infecciones gastrointestinales e intraabdominales:** Ceftriaxona y cefoperazona se han mostrado efectivas para tratar la fiebre tifoidea y es posible que se conviertan en elementos básicos de este tratamiento. La salida traumática o quirúrgica de la flora bacteriana intestinal hacia el abdomen responde a la cefoxitina y las de tercera generación son buena alternativa al cotrimoxazol cuando el agente es el Bacteroides fragilis. Debido a su alta tasa de eliminación biliar, cefoperazona y ceftriaxona pueden utilizarse en infecciones hepatobiliares.

4. **Infecciones ginecológicas:** la enfermedad pélvica inflamatoria demanda el uso de cefalosporinas pues en ellas concurren E. coli, gérmenes anaerobios, aunque ninguna ha demostrado ser activa contra Chlamydia. Ceftriaxona es hoy terapia de elección para tratar la gonorrea incluyendo las cepas penicilinasa-productoras, para las formas no severas basta una sola inyección de 250 mg; del mismo modo que para el tratamiento del chancro producido por Haemophilus ducreyi. (Dosis en tabla 89-IV).

5. **Infecciones del sistema nervioso central:** entre las cefalosporinas de segunda generación la cefuroxima parenteral permite niveles adecuados en líquido cefalorraquídeo en especial con meninges inflamadas, por lo que es de utilidad para tratar meningitis sobre todo causadas por H. influenzae, N. meningitidis y S. pneumoniae; en cambio las de tercera generación atraviesan la barrera hematomeníngea aun en condiciones de integridad histológica por lo cual resultan, especialmente en meningitis causadas por bacilos entéricos gram negativos, de primera elección. Ceftazidima es la más útil en estos procesos cuando el germen causal es P. aeruginosa. (Ver tabla 89-V).

6. **Profilaxis:** las formas parenterales de las cefalosporinas de primera generación se vienen usando con éxito en la quimioprofilaxis de intervenciones quirúrgicas, procurando evitar la infección postoperatoria de la herida quirúrgica: la inserción de prótesis vasculares en corazón, cirugía gastroduodenal y biliar, histerectomía abdominal y vaginal, resección pulmonar, intervenciones de larga duración, se benefician con este tipo de indicación. De este grupo la cefazolina, por ofrecer una vida media más prolongada, es la preferida y basta una sola inyección al inicio de la anestesia.

   Cefepime se ha recomendado en el tratamiento empírico de neutropenia febril y en infecciones intraabdominales complicadas.

7. **Otras infecciones:** las infecciones de piel y tejidos blandos, huesos, endocarditis, úlcera de decúbito, celulitis secundaria pueden ser tratadas con cefaslosporinas si los gérmenes están dentro de su espectro de efectividad.

Interacciones medicamentosas

No se han descrito muchas interacciones de interés, excepto con aminoglucósidos y alcohol. Todas las cefalosporinas especialmente cefalotina y cefaloridina aumentan el riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente con aminoglicósidos. En pacientes alcohólicos o que toman alcohol cuando se administran estos betalactámicos pueden esperarse una reacción tipo disulfiram.

Cefamandol puede aumentar el riesgo de hemorragia cuando se da conjuntamente con dosis altas de aspirina y anticoagulantes orales, así como heparina. Con ácido etacrínico, furosemida y vancomicina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

FRIED, JS., HINTORN, DR.: Cephalosporins. Dm 31:1 (july), 1985.

MANDELL, DOUGLAS and BENNETTS. Principies and Practice of infectious Diseases. 5tn ed. Philadelphia Churchill Livingstone, Inc, 2000.

NELSON, JD.: Emerging role of cephalosporins in bacterial meningitis. Am. J Med 79:47, 1985.

NEU, HC, (editor). Advances in cephalosporins therapy. Beyond the generation. Am J Med 79 (Suppl 2A): 1, 1985.

NORMARCK, S.: The molecular basics of betalactamase induction in enterobacteria, In: Neu, HC (editor): New antibacterial strategies. Churchill Livingstone, pp: 161, 1990.

OKAMOTO, MP. et. al. Cefepime: a new fourth generation cephalosporin. Am J Hosp Pharm 51:463, 1994.

PRATT, W.B., FEKETY, R. The antimicrobial drugs. Oxford University Press, New York, pp 85, 1986.

RUBINSTEIN, E. et. al. A review of the adverse effects profile of cefpirome. Drug Safety 9: 340, 1993.

SAXON, A.; et al.: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 107: 204, 1987.

RIZACK, MA., and HILLMAN, DM.: The medical letter handbook of adverse drug interactions. New Rochelle, New York, 1987.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 90

MONOBACTÁMICOS CARBAPENÉMICOS E INHIBIDORES DE BETA LACTAMASA

Byron Núñez Freile.
Edgar Samaniego.

MONOBACTÁMICOS

Los antibióticos monobactámicos pertenecen al grupo de los β-lactámicos, tienen una configuración monocíclica y carecen en su molécula de un segundo o tercer anillo adicional; el nombre obedece a una contracción de las palabras: **mono** = anillo monocíclico, **bac** = bacteria, **támico** = betalactámico. Los primeros monobactámicos se obtuvieron en el año de 1978 a partir de una cepa de *Chromobacterium violaceum* obtenido de una tierra procedente de New Jersey. El único antibiótico de uso clínico de este grupo farmacológico, es el **aztreonam**; son sus congéneres: **carumonam** y **tigemonam.**

Estructura química

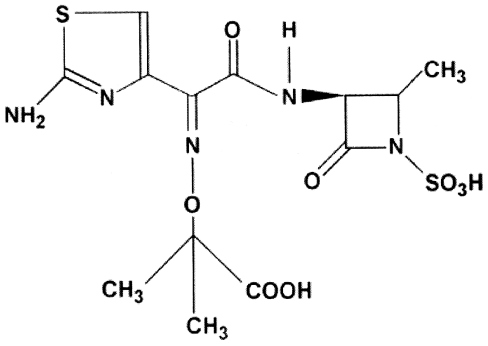
Los monobactámicos son antibióticos sintéticos obtenidos por ingeniería molecular. Se han investigado principalmente a tres fármacos monobactámicos: el **aztreonam**, el **carumonam** y el **tigemonam**, siendo el primero el único de uso clínico. El aztreonam se ha obtenido por síntesis, mediante la fusión del ácido sulfámico con el aminoácido treonina. El radical metilo en la posición 4 del anillo β-lactámico aumenta su estabilidad frente a las beta-lactamasas, y la cadena lateral aminotiazol-carboxipropil-oximino en la posición 3, idéntica a la de la ceftazidima, incrementa su actividad frente a las bacterias gram negativas. (Figura 90-1).

Mecanismo de acción

Es un antibiótico bactericida que actúa como los beta-lactámicos, inhibiendo la síntesis de la pared celular, ya que tiene una alta afinidad por la PBP-3 (proteína ligadora de penicilina) de las bacterias gram negativas sensibles al aztreonam. Se observa in vitro, una rápida caída de la población bacteriana que se expresa morfológicamente como una elongación o filamentación de las bacterias afectadas, con lisis y muerte subsecuente. (Fig. 88.4)

Espectro antimicrobiano

El aztreonam no tiene actividad contra bacterias grampositivas ni anaerobios. Tiene actividad contra bacilos aerobios gramnegativos principalmente *E. Coli* y *P. aeruginosa*. También cubre infecciones causada por *Enterobacteriaceae, Aeromonas, Yersinias, Pasteurella multocida, H. influenzae, Neisseria spp*. El punto de corte para gérmenes sensibles es de CIM < 8mg/L, y de CIM >32 mg/L para gérmenes resistentes.



90.1 Estructura química del aztreonam

Mecanismos de resistencia

Debido a su estructura química de monobactámico, es estable a la hidrólisis de la mayor parte de las beta-lactamasas, a excepción de la SVH-5 y PSE-2 que han motivado la resistencia del aztreonam por parte de *Klebsiella* y *Pseudomona* respectivamente. Por su falta de afinidad a las PBP de las bacterias gram positivas y anaerobios, estas son resistentes de manera natural a este antibiótico. Algunos gram-negativos también son resistentes como: *Acinetobacter spp, C. freundii, B. cepacia y S maltophilia*. No existe resistencia cruzada con otros betalactámicos.

Farmacocinética

El aztreonam no se absorbe por vía oral, por lo que su formulación es exclusivamente parenteral e inhalatoria. La concentración pico luego de la administración IM se logra a la hora. Los niveles séricos del aztreonam superan las CIM durante 8 horas de casi todos los gérmenes sensibles al mismo. La unión a las proteínas transportadoras alcanza 60%y la vida media es de 2 horas. Su distribución es exclusivamente extracelular y presenta un metabolismo hepático y excreción predominantemente renal (70%). En embarazadas atraviesa la placenta y pasa a la circulación fetal. En ancianos existe un ligero aumento de la vida media.

Farmacopatología

Es un antibiótico seguro, que a diferencia de los aminoglucósidos no es nefrotóxico. Por su escasa inmunogenicidad no presenta alergia cruzada con penicilinas o cefalosporinas. Puede producir, de manera infrecuente, un ligero aumento de las aminotransferasas y fosfatasa alcalina, así como, prolongar los tiempos de coagulación (TP y TTP). Cuando se administra por inhalación hay pirexia, tos, congestión nasal.

Usos clínicos

Se halla indicado en patología infecciosa causada predominantemente por microorganismos gramnegativos que presentan alergia a la penicilina y resistencia a ella. El aztreonam para inhalación (**Cayston**) está indicado en fibrosis quística de pacientes con Pseudomona aeruginosa en pulmón.

Su uso en infecciones intrahospitalarias se recomienda asociado a otros antibióticos, ya que su administración como monoterapia ha motivado el aparecimiento de superinfecciones con gérmenes grampositivos.

Interacciones medicamentosas.

La asociación del aztreonam con aminoglucósidos puede tener un efecto sinérgico, lo que no sucede si se asocia con un β-lactámico. Probenecid y furosemida producen ligeros aumentos séricos del aztreonam.

Dosis, preparados y vías de administración.

El aztreonam se administra 1 a 2 g cada 8 - 12 horas por vía parenteral IV o IM, no se contraindica su administración en niños. Se recomiendan modificaciones en fallo renal o hepático. La duración de la terapia oscila entre 7 a 10 días. Por inhalación una nebulización 3 veces al día durante 28 días.

CARBAPENEMICOS

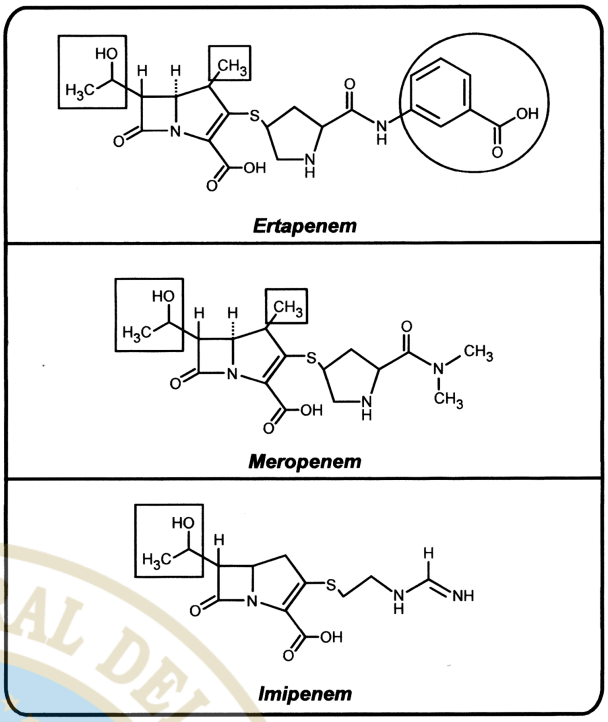
Los carbapenémicos son antibióticos beta-lactámicos bicíclicos que poseen un núcleo común llamado carbapenem. Estos antibióticos derivan de la tienamicina que es producida por el hongo *Streptomyces cattleya*. En Ecuador se comercializan el **imipenem**, **meropenem** y **ertapenem**. Otros del grupo: **doripenem**, **biopenem** y **faropenem**, se comercializan en otros países.

Estructura química

Los carbapenémicos, son antibióticos β-lactámicos que difieren de las penicilinas por la sustitución de un átomo de carbono por un átomo de sulfuro y la adición de un doble enlace al núcleo pentacíclico de la penicilina. Los tres antibióticos derivan de la tienamicina: el imipenem es un derivado N-formimidoil, el meropenem es dimetil carbamoil-pirolidinil y el ertapenem un beta-metil carbapenem. Ver figura 90-2.

Mecanismo de acción

Los derivados de la tienamicina tienen un mecanismo de acción similar al de las penicilinas. Los carbapenémicos se fijan a la mayor parte de las PBP. Imipenem tiene mayor afinidad por PBP 2 y 1, meropenem a la PBP 2 y 3 de *P. aeruginosa* y *ertapenem* a la PBP 2 de E. coli. Estos antibióticos son altamente estables a la acción de la mayor parte de betalactamasas como penicilinasas y cefalosporinasas. Además, tienen una estructura molecular pequeña que les permite ingresar fácilmente al espacio periplásmico de los bacilos gramnegativos, pasando a través de las porinas cual si fuesen nutrientes esenciales. Esta capacidad de ingreso añadida a la alta fijación a las PBP, y estabilidad frente a las betalactamasas, les confiere su amplio espectro antimicrobiano.



90.2 Estructura química de carbapenémicos.

Espectro antimicrobiano

Todos los carbapenémicos son de amplio espectro, tienen excelente actividad contra la mayor parte de las bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas resistentes a la mayor parte de otros antibióticos. No tienen actividad contra Legionella ni contra Gram negativos productores de carbapenemasas (K pneumoniae).

En términos generales, en relación a la cobertura de *P. aeruginosa*, meropenem > que imipenem > que ertapenem. El meropenem tiene menor actividad que imipenem frente a bacterias grampositivas.

Mecanismos de resistencia

Algunas bacterias en especial *P. aeruginosa* producen carbapenemasas que inactivan al imipenem, ertapenem y en menor cuantía a meropenem. Las bacterias resistentes a los carbapenémicos son: *E. faecium, S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a oxacilina. *Corynebaterium spp, S maltophilia, B cepacia* y *Aeromonas*. *P. aeruginosa* es resistente a ertapenem. El uso de carbapenemes puede inducir la producción de beta-lactamasas.

Farmacocinética

Todos los carbapenémicos no son absorbidos por vía oral debido a que tienen cargas eléctricas a un pH fisiológico. Su volumen de distribución se lo realiza exclusivamente en el espacio extracelular. Tienen buena distribución en el LCR de meninges inflamadas. El doripenen tiene un alto volumen de distribución que

Tabla 90-I
Características farmacocinéticas de los carbapenémicos.

	Imipenem/Cilastatina	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Pico sérico	40mg/L (0,5g IV)	25-55mg/L(0,5-1gIV)	150 mg/L (1g IV)	23mg/L (0,5g)
Vida media	1 h	1h	3,8-4,4 h	1,6 h
Fijación proteica	10%	< 20%	95%	8,1 %
Volumen de distribución	0,20 L/kg	0,20 L/kg	0,20 L/kg	16,8 L/kg
Metabolismo	Biotransformación tisular 20%	Biotransformación tisular 20%	Biotransformación tisular 10%	Biotransformación tisular Dehidropeptidasa
Eliminación	Renal 70%	Renal 70%	Renal 80%	Renal 71%

le permite ingresar en muchos tejidos. No presentan metabolismo hepático y su eliminación es predominantemente renal. El imipenem se metaboliza de manera aislada por acción de la dehidropep-tidasa-I en el borde en cepillo de las células del tríbulo renal proximal, por lo que se administra en combinación con la **cilastatina**, un inhibidor selectivo de esta enzima, en concentraciones equivalentes 1:1 para prevenir la ruptura del anillo beta-lactámico del imipenem. Cilastatina tiene una cinética parecida a imipenem pero carece de actividad antimicrobiana. Los otros carbopenémicos no son afectados por dehidropeptidasa-I.

Farmacopatología

En general los efectos secundarios de los carbapenémicos son escasos. Incluyen náusea, vómito, diarrea, exantemas, prurito, elevación transitoria de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina. La presencia de trastornos convulsivos se ha reportado con el uso de imipenem/cilastatina del 1 al 10% de los pacientes, con dosis de 0,5 a lg IV c/6h respectivamente. Pacientes ancianos, con deterioro de la función renal y antecedentes de convulsiones o patología cerebral, tienen mayor riesgo de sufrir procesos convulsivos con la administración de imipenem/cilastatina.

Usos clínicos

Estos antibióticos son los más potentes disponibles en el mercado, se recomiendan especialmente en infecciones graves que pongan en peligro la vida del enfermo y reservar su uso a pacientes en quienes se sospecha son portadores de infecciones por gérmenes multirresistentes. Los carbapenémicos se recomiendan en:

1. Bacteremias. Toda infección grave que provoque invasión hematógena por bacterias como en sepsis de foco desconocido, infecciones intrahospitalarias por gérmenes multirresistentes.

2. Neumonía. Se recomiendan en neumonías comunitarias severas y en neumonía nosocomial asociada al uso del ventilador.

3. Infecciones urinarias complicadas. En pielonefritis o abscesos renales causados por bacterias multirresistentes.

4. Neutropenia febril. Como tratamiento empírico previo a los hallazgos microbiológicos.

5. Infecciones intrabdominales. En infecciones polimicrobianas causadas por gérmenes aerobios y anaerobios.

6. Osteomielitis. Luego de la identificación de gérmenes intrahospitalarios sensibles al carbapenémico.

7. Meningitis causada por patógenos resistentes, tomar precaución con imipenem/cilastatina.

8. Infecciones de piel y tejidos blandos graves causadas por flora polimicrobiana.

Contraindicaciones e interacciones

Se contraindica su uso en pacientes con alergia a los carbapenémicos, tienen acción sinérgica con los aminoglucósidos, glucopéptidos y rifampicina. No se

TABLA 90 – II

CARBAPENÉMICOS: CARACTERES FARMO CLÍNICOS **

ANTIBIÓTICO	PRESENTACIÓN	GRUPO	DOSIS
Imipenem + Cilastatina (Tienam)* (Tiesilam)	Frascos 500 mg-1g	Adultos Niños	0.5- 1g. c 6-8h 40-60mg/Kg/d c/6-8h
Ertapenem* (Invaz)	Frascos 1g	Adultos Niños	1g c/24h no se recomienda
Meropenem (Meronem)	Frascos 500mg y 1g	Adultos Niños	0.5-1g c/6-8h 10-20mg/Kg/d c/6-8h
Doripenem (Doxibax)	Frascos 500mg	Adultos Niños	500mg c/8h no se recomienda

*Disponible en Ecuador
**Todos se administran IV

recomienda la combinación con otros β-lactámicos ya que estos son inductores de β-lactamasas. El probenecid puede aumentar los niveles séricos de los carbapenémicos. (Dosis en tabla 90-II).

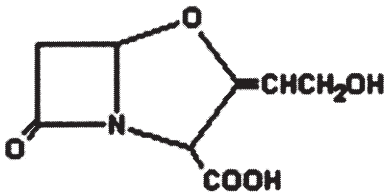
INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS

- Acido clavulánico.
- Sulbactam.
- Tazobactam.

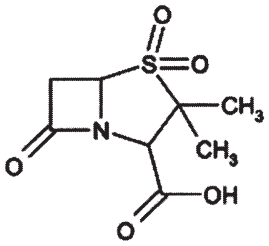
Los inhibidores de las β-lactamasas (IBL) son compuestos farmacológicos con poca actividad antimicrobiana intrínseca; combinados a los antibióticos betalactámicos, restauran la propiedad antimicrobiana que éstos han perdido debido a la presencia de las enzimas β-lactamasas, las que se constituyen en el principal mecanismo de resistencia a las penicilinas.

Estructura química y clasificación.

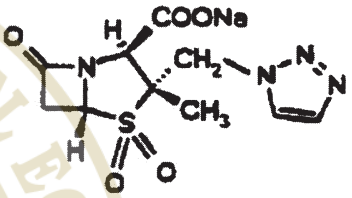
Los inhibidores de β-lactamasas, son sustancias con una estructura β-lactámica que tiene una ligera acción antimicrobiana intrínseca. Ver figura 90-3.



a. Acido Clavulánico



b. Sulbactam.



c. Tazobactam.

90.3 Inhibidores de las betalactamasas.

En nuestro país se comercializan cuatro combinaciones de penicilinas + IBL, estas son:

- Ampicilina + sulbactam.
- Amoxicilina + ácido clavulánico.
- Amoxicilina + sulbactam
- Piperacilina + tazobactam

Mecanismo de acción

Actúan por dos mecanismos: ligándose de manera irreversible por su alta afinidad con el sitio catalítico de las betalactamasas, previniendo de esta manera la hidrólisis de las penicilinas; y mediante la fijación directa a las PBP bacterianas, lo cual incrementa la actividad antibacteriana de la penicilina. Por esta razón se los denominó en un principio "**antibióticos suicidas**". Son inhibidores potentes de la mayor parte de las beta-lactamasas plasmídicas y de algunas de las betalactamasas cromosómicas.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a los IBL puede ser:

1. Intrínseca, porque la bacteria produce β-lactamasas cromosomales que no son inhibidas

Tabla 90-III
Farmacocinética de los Inhibidores de Beta-lactamasas.

	Sulbactam	Clavulánico	Tazobactam
Biodisponibilidad	80%	75%	No uso oral
Pico sérico	60 mg (1 g IV)	4 mg (125 mg OR)	34 mg (0,5 g IV)
Vida media	1,1 h	1h	1 h
Fijación proteica	30%	22 %	25%
Volumen de distribución	0,20 L/ kg	0,20 L/kg	0,25 L/kg
Metabolismo	Hepático < 25%	Hepático 50%	Hepático < 40%
Eliminación	Renal 75%	Renal 40%, Biliar	Renal 60%

TABLA 90 - IV

BETA-LACTÁMICOS COMBINADOS CON IBL:

DOSIS, PRESENTACIONES*

COMBINACIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS
Ampicilina + Sulbactam (Unasym, Sultamix, Amplisul)	Tab: ampicilina 220-440mg sulbactam 147-294mg	Oral: adultos 1-2tab c/12h niños 25-50mg/Kg en dos tomas
	Amp: ampicilina 1.000mg sulbactam 500mg	IM o IV 1-2 ampollas c/8horas
Amoxicilina + Sulbactam (Trifamox)	Comp: amoxicilina 875mg sulbactam 125mg	Oral: adultos: 1 comp. c/12h niños: 5ml jarabe c/8
	Amp: amoxicilina 500-1000mg sulbactam 250-500mg	IM, IV adultos 1 frasco c/8 h
	Susp. amoxicilina 250 / sulbactam 250 } 5m	
Amoxicilina+Clavulanato (Augmentin, Sinergia, Vulamox Duo)	Tab. amoxicilina 500-875mg clavulanato 125mg	Oral: adultos, 1 tab c/12 h niños: 0.5 tab c/8-12h
	Amp. amoxicilina 500-1000mg clavulanato 100-200mg	IM, IV adultos 1-2 amp c/8h niños 30mg/Kg c/8h
Piperacilina+Tazobactam (Tazocin)	Vials: piperacilina 4g tazobactam 0.5g	adultos: IV lenta 1-4 amp c/8-12h

*Todos estos productos se venden en Ecuador

como ocurre con citrobacter, Entrerobacter, P. aeruginosa.

2. Por hiperproducción de la enzima.

3. Que la β-lactamasa debilite de tal modo al antibiótico que no llega a compensarse con la presencia del IBL.

Farmacocinética

De modo general, la farmacocinética de los inhibidores de betalactamasas es muy parecida a la de las penicilinas con las cuales están asociados. Cabe indicar que la combinación ampicilina + sulbactam cuando se administra por vía oral se emplea en forma de un éster de sulbactam con ampicilina, al que se lo denomina sultamicina por lo que las esterasas intestinales, las hidrolizan liberando los dos componentes en proporción equimolar, con el consecuente aumento de la biodisponibilidad de la ampicilina a casi el doble de la formulación no combinada. Un resumen de las características farmacocinéticas de los inhibidores de betalactamasas se resumen en la Tabla 90-III.

Farmacopatología

Como todas las penicilinas, son escasos los efectos secundarios de los inhibidores de betalactamasas. Se ha descrito en un porcentaje menor al 5%, la presencia de náuseas, vómitos, diarrea, exantema morbiliforme, urticaria, alteración de las pruebas hepáticas. Cabe mencionar que con la combinación de clavulánico puede aparecer hepatitis colestásica reversible.

Usos Clínicos

Las indicaciones médicas de las combinaciones se circunscriben a:

1. **Aminopenicilinas + IBL.** Las combinaciones de ampicilina o amoxicilina más IBL amplifican sobremanera sus indicaciones en un amplio espectro de infecciones comunitarias en las que la presencia de betalactamasas plasmídicas inactivan las aminopenicilinas. Se recomiendan en infecciones respiratorias altas y bajas, infecciones urinarias altas y bajas, infecciones de piel y tejidos blandos, pie diabético, morde-

duras de animales y humanas. Infecciones del sistema nervioso central, hépatobiliares, infecciones odontogénicas. Infecciones por gérmenes anaerobios.

2. **Ureidopeniclinas + IBL.** El espectro de indicaciones cubre al grupo de patologías anteriormente descritas, añadidas a infecciones nosocomiales donde la presencia de bacterias multirresistentes es la norma como: neumonía asociada al uso del ventilador, infecciones intraabdominales, infecciones pélvicas, sepsis nosocomial y sepsis polimicrobiana. No debemos olvidar que la combinación de piperacilina tazobactam, al contrario de otros beta-lactámicos de similar espectro, no es inductor de beta-lactamasas.

No se han descrito interacciones con otros fármacos y las dosis se señalan en la tabla 90-IV.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Bergoglio R. Antibióticos. Ed. Med. Panamericana. 1993. Buenos Aires. Argentina.

British Medical Association. British National Formulary. 2004. Norfolk UK. Ed. Page Brous. 2004.

Chambers. H. Other Betalactam antibiotics. In Principies and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas y Bennet.6th Edition. Elsevier. Philadelphia. 2005: 311-318.

Cunha B. Antimicrobial Drugs Summaries. Antibiotic Essentials. 7th Edition. Physician Press. Massachusets. 2008: 401-551.

Drobnic L. Inhibidores de betalactamasas. En Tratamiento Antimicrobiano. L Drobnic. EMISA 1997. Madrid. 191-200

Gilbert D., Moellering R., Sande M. The Stanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009. 39th Edition. Hyde Park VT. Ed Antimicrobial Therapy Inc. 2009.

Hellinger W., Brewer N. Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem and aztreonam. May Clin Proc. 1999;74: 420-434

Jáuregui L. Inhibidores de las beta-lactamasas. En Jáuregui Luis, Antimicrobianos: Uso terapéutico en infectología clínica. L Jáuregui. Plural Editores. La Paz Bolivia 2002. 101-112

Jáuregui L. Monobactámicos. En Jáuregui Luis. Antimicrobianos: Uso terapéutico en Infectología Clínica. La Paz. Plural Editores.2002; 175-179.

Jáuregui L. Carbapenems. En Jáuregui Luis. Antimicrobianos: Uso terapéutico en Infectología Clínica. La Paz. Plural Editores.2002; 167-174.

Mensa J., Gatell J.M., Jiménez de Anta M., Prats G. Guía Antimicrobiana 2008. 18va Edición. Barcelona.MASSON.2008

Meyers B. Antimicrobial Therapy Guide. 17tn Edition. 2005. Newtown. Ed Antimicrobial Prescribing INC. 2005

Núñez Freile B. Inhibidores de las beta-lactamasas. En Programa Uso Racional de Antibióticos. BMS. Quito. 2006: Módulo 4: 29-33

Núñez Freile B. Monobactámicos, carbapenémicos e inhibidores de betalactamasas. En Samaniego Edgar. Fundamentos de Farmacología Médica. 6ta Ed. Quito. Editorial CCE. 2005; VolII: 1101-1107.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 91

ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

Jeannete Zurita Salinas.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos (Ags) son antimicrobianos potencialmente tóxicos con un margen terapéutico estrecho cuando son administrados parenteralmente para tratar infecciones sistémicas. Ninguno de este grupo se absorbe al ser administrado por vía oral, todos se excretan por el riñón y la toxicidad se incrementa cuando hay falla en la función renal. A pesar de esto, los aminoglucósidos se mantienen como un pilar en la terapia antimicrobiana, especialmente en el tratamiento de infecciones severas causadas por bacilos gram negativos y ciertas bacterias gram positivas aeróbicas. Los Ags representan la piedra angular de la terapia combinada y a pesar de su bien documentada toxicidad, alteraciones en las funciones auditivas, vestibulares del octavo par y nefrotoxicidad, continúan siendo utilizados debido a su excelente actividad bactericida que es rápida, dosis dependiente, poco influida por el tamaño del inoculo bacteriano y a su limitada tendencia a desarrollar resistencia.

Este grupo de antimicrobianos denominados aminociclitoles aminoglucósidos, debido a la presencia de un anillo aminociclitol en su estructura son: ***kanamicina estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, neomicina, dibekacina, sisomicina, espectinomicina, paramomicina e isepamicina.*** *Algunos datos históricos importantes se encuentran en la tabla 91-I.*

Los Ags son en su mayoría, inhibidores de la síntesis proteica microbiana por lo que son bactericidas, siendo el sitio de acción intracelular primario, la subunidad ribosómica 30S.

Estructura química

Los Ags están conformados por un núcleo de hexosa o aminociclitol, generalmente central, al cual se unen dos o más aminoazúcares, mediante enlaces glucosídicos. Este aminociclitol es estreptidina para la estreptomicina y 2-desoxiestreptamina para los demás (Fig. 91.1). Los diferentes Ags se distinguen entre sí, por los aminoazúcares unidos al aminociclitol así, la neomicina tiene 3 aminoazúcares unidos a 2-desoxiestreptamina central, mientras que la kanamicina y gentamicina tienen solo 2 aminoazúcares (Fig. 91.2).

Mecanismo de acción

Los Ags son bactericidas para las bacterias susceptibles, por virtud de su inhibición irreversible de la

TABLA 91-I
Historia

AÑO	AUTOR	DESCUBRIMIENTO
1939	Waksman y col.	Examinan una serie de acinomicetos del suelo.
1943	Waksman y col.	Aislan estreptomicina del hongo Streptomyces griseus.
1944	Schatz Bugie y Waksman	Describen a la estreptomicina como antituberculoso y muy activo frente a gram negativos y ciertos gram positivos.
1949	Waksman y Lechevalier	Aislan neomicina del hongo Streptomyces fradiae.
1957	Umezawa	Aislan kanamicina del hongo Streptomyces kanamyceticus.
1963	Weinstein	Aisla gentamicina del hongo Micromonospora.
1964	Rosselot	Purifica la gentamicina para uso clínico.
1967	Higgins y Kastners	Aislan tobramicina del hongo Streptomyces tenebrarius.
1972	Kawaguchi	Describe la amikacina como un derivado semisintético de la kanamicina A.
1976	Umezawa y Tsuchiya	Describe la netilmicina como un derivado semisintético de la sisomicina.
1978	Nagabhushan	Sintetiza en Tokio el aminoglucósido semisintético isepamicina.

síntesis proteica; sin embargo, el mecanismo preciso para su actividad bactericida no está del todo claro. El evento inicial es la penetración a través de las porinas de la membrana externa, luego al espacio periplásmico y a la membrana citoplasmática. Esto en parte es un proceso de transporte activo y en parte difusión pasiva. El último paso puede ser incrementado por la presencia de drogas que actúan sobre la pared celular. Debido a que el transporte activo es un proceso dependiente de oxígeno, los Ags son relativamente inactivos contra anaerobios estrictos. Una vez que los Ags han entrado a la célula bacteriana, se ligan a los receptores 16S rRNA de la subunidad 30S del ribosoma, estos receptores son proteínas bajo control cromosómico, algunos de los cuales han sido purificados. La síntesis de proteina ribosomal es inhibida por Ags en al menos tres formas:

1. Interfieren con el complejo de iniciación, de la formación del péptido.

2. Inducen una lectura errónea del código de la plantilla del mRNA el cual causa incorporación de aminoácidos incorrectos en el péptido.

3. Causan ruptura de polisomas transformándolos en monosomas no funcionales.

La anaerobiosis y el medio ácido hiperosmolar o rico en Ca, Mg o poliaminas dificultan la entrada del Ag al interior de la bacteria y aumenta la concentración inhibitoria mínima (CIM).

Resistencia

Las bacterias pueden ser resistentes a los Ags por tres mecanismos:

1. Impermeabilidad debida a una falla en la penetración del Ag a través de las porinas de la membrana externa de los gramnegativos, a causa de una falla en el transporte activo o cambios en las proteínas, puede ser cromosomal o controlada por plásmidos.

2. Baja afinidad del Ag por el ribosoma bacteriano, debida a una alteración en el receptor (proteína) de la estructura de la subunidad 30S, por tratarse de una mutación cromosómica tiene poca relevancia clínica. Sin embargo, estas mutaciones son las responsables de la adquisición de resistencia brusca a la estreptomicina y gentamicina del enterococo y a la espectinomicina del gonococo.

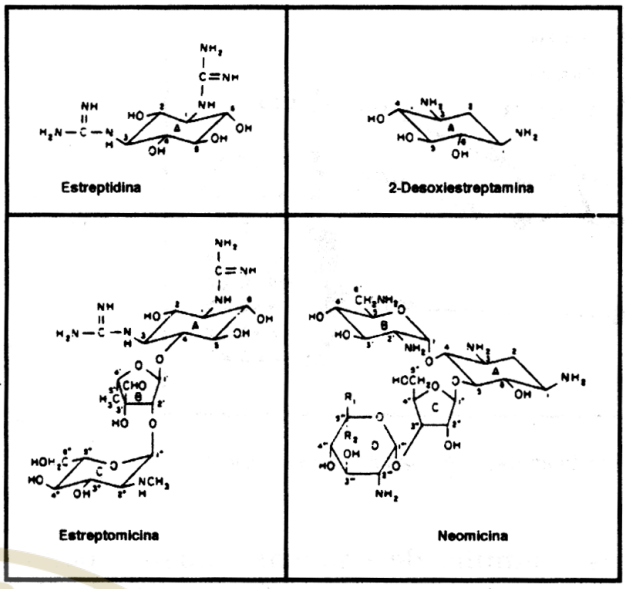
3. Inactivación del Ag por enzimas producidas por las bacterias que adenilan, acetilan o fosforilan el antibiótico. Este mecanismo es mediado por plásmidos y transposones y es sin duda el más relevante en la práctica clínica. La síntesis de estas enzimas es constitutiva, es decir es independiente de la presencia del Ag.

Los tres mecanismos descritos pueden encontrarse aislados o en combinación. La modificación enzimática de los Ags es llevada a cabo por enzimas producidas por bacterias que utilizan la acetil coenzima A (CoA) para acetilar grupos aminos, AAC por enzimas que utilizan ATP para adenilar ciertos grupos hidroxilos, grupo ANT o por enzimas que utilizan ATP para fosforilar grupos hidroxilos específicos, grupo APH. Los sitios más comunes de modificación son los grupos amino 3, 2' y 6' y los grupos hidroxilos 2", 3' y 4'.

Espectro de acción

Los Ags son muy activos frente a bacilos gramnegativos aeróbicos, de acción limitada frente a grampositivos y son inactivos frente a bacterias anaeróbicas. Su acción incluye a Enterobacterias como Escherichia coli, Klebsiella sp, Enterobacter sp, Citrobacter sp, Serratia sp, Proteus sp, frente al grupo de no fermentadores como Pseudomonas y Acinetobacter y otras familias como Brusella sp. Frente a Salmonella la actividad in vitro es sensible pero no tiene actividad clínica debido a que no tiene efecto intracelular.

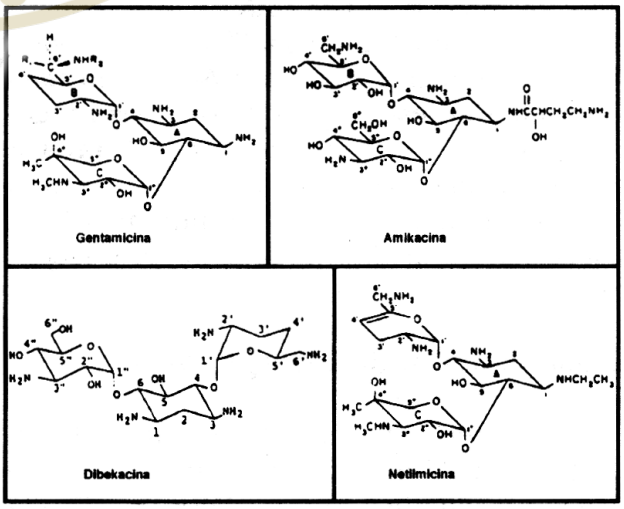
Con respecto a los grampositivos tiene acción únicamente sobre Staphylococcus, pero no contra los Staphylococcus meticilino resistentes. No tienen actividad frente a Streptococcus beta hemolíticos (pyogenes, agalactiae, etc.), Streptococcus viridans ni pneumoniae.



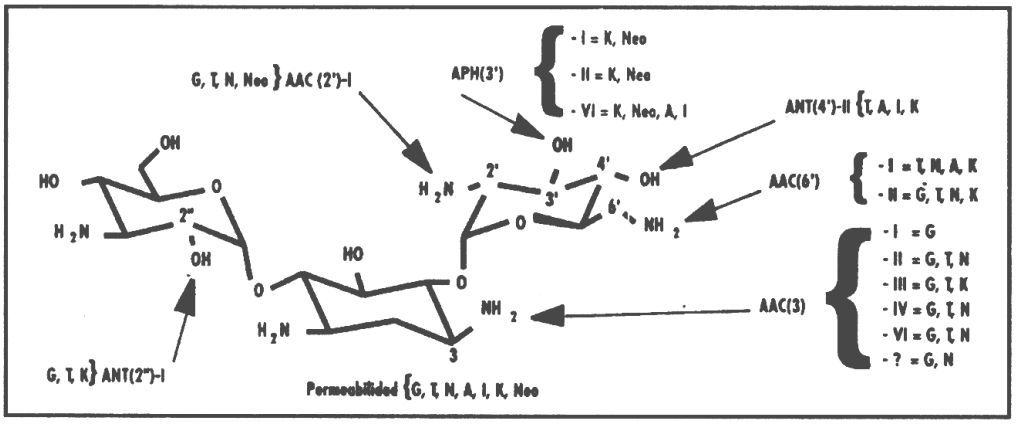
91.1 Estructura química de estreptidina, 2-desoxiestreptamina y derivados de estreptidina.

Los Ags tienen actividad frente a los Enterococcus únicamente si se emplean en combinación con beta-lactámicos o agentes que inhiban la síntesis de la pared celular. Con respecto a los Ags, los enterococos presentan varios niveles de resistencia: bajo, moderado y alto. En un estudio reciente, más del 50% de los enterococos aislados de hemocultivos presentaron alto nivel de resistencia al menos a un Ag y más del 45% a dos Ags. La resistencia a la gentamicina es tan alta con cifras que alcanzan el 35%, este alto nivel de resistencia parece estar relacionado con una tasa ligeramente más alta de mortalidad. Los enterococos con resistencia de alto nivel pueden ser difíciles de tratar aún con la combinación de un beta-lactámico. Es importante señalar que se debe realizar la prueba de sensibilidad individualmente, debido a que los enterococos pueden presentar alto nivel de resistencia a gentamicina, kanamicina, tobramicina y estreptomicina a pesar de presentar solamente resistencia moderada a amikacina y netilmicina. Los Ags podrían ser usados en el tratamiento de las infecciones por enterococos pero solamente después de un cuidadoso estudio de sensibilidad in vitro con respecto a los niveles de resistencia. Las cepas de Enterococcus faecium son casi siempre multirresistentes (beta-lactámicos, aminoglucósidos) y el tratamiento de estas cepas es muy difícil, particularmente en pacientes con endocarditis, sin embargo algunos datos experimentales demuestran que una terapia triple, de penicilina-vancomicina-gentamicina puede ser efectiva.

Las infecciones nosocomiales son un verdadero problema terapéutico, pues involucran bacterias multirresistentes y terapia combinada. Los Ags son una buena alternativa, principalmente aquellos que son menos inactivados enzimáticamente como amikacina e isepamicina. Naturalmente los Ags en este tipo de infecciones deben ir en combinación con una cefalosporina de amplio espectro cuando se trata de cepas de Enterobacter o Citrobacter no productoras de cefalosporinasas. Contra cepas de Klebsiella y E. coli productoras de betalactamasa de espectro extendido, un Ag junto con una cefamicina o imipenem es lo recomendado. Frente a cepas de Pseudomonas y Acinetobacter los Ags como amikacina o isepamicina están indicados en combinación con ceftazidima o imipenem.



91.2 Estructura química de derivados de la 2-desoxiestreptamina.



91.3 Posiciones en las cuales los aminoglucó sidos son bloqueados por las diferentes enzimas.

Por muchos años los Ags fueron administrados dos, tres y aun cuatro veces al día sin embargo investigaciones realizadas principalmente en la década pasada han sugerido que una dosis diaria puede mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad. Varios factores, particularmente su actividad bactericida dependiente de la concentración y su prolongado efecto postantibiótico, indica que pueden ser efectivos en regímenes de dosis únicas diarias.

Al momento se han realizado 14 estudios clínicos involucrando 2.000 pacientes comparando la eficacia y toxicidad de Ags, 1 dosis diaria versus la administración de 2 ó 3 veces al día. Aunque la mayoría de estudios han demostrado similar eficacia y toxicidad, unos pocos estudios han demostrado mejor eficacia, una baja en la frecuencia de reacciones adversas, y retardo en la nefrotoxicidad, con una dosis única diaria de un Ags más que con dosis de 2 o 3 veces por día. Por ejemplo el EP para 15 aislados clínicos de entero-bacterias seguidos de una dosis fija de 8 mg/Kg de gentamicina produce un EP de 1,4 a 7,3 horas. La alta eficacia clínica con 1 dosis diaria de Ag cuando los niveles del suero y tejidos están sobre la MIC por solamente 30 a 40% de la dosis de intervalo sugiere fuertemente que el EP en Ags tiene relevancia clínica (EP= efecto postantibiótico).

Neisseria, Yersinia, Vibrio, Campylobacter, Aeromonas, Brucella, Pasteurella, Francisella, Alcaligenes, y Flavobacterium son sensibles a los Ags. Las bacterias anaeróbicas, espiroquetas, Chlamydia, Rickettsia y Mycoplasma son resistentes. Las micobacterias, Actinomyces, Nocardia tienen una sensibilidad variable según el Ag. Legionella es sensible in vitro pero los Ags no son eficaces in vivo probablemente por la localización intracelular del microorganismo. Corynebacterium y Bacillus son moderadamente sensibles.

La paromomicina es un Ag que tiene actividad sobre parásitos como Entamoeba histolytica (incluso formas quísticas), Dientameba fragilis, y ciertos helmintos.

Farmacocinética

Debido a que los Ags son sustancias policatiónicas altamente polares, se absorben muy poco en el tracto gastrointestinal. Todos se absorben muy bien luego de una inyección intramuscular, pues en 30 a 90 minutos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas y son similares después de una infusión intravenosa de una dosis igual. Pueden absorberse rápidamente luego de instilación en cavidades corporales con superficies serosas. De igual forma pueden absorberse luego de una aplicación tópica prolongada en heridas externas, quemaduras, úlceras cutáneas con la consiguiente toxicidad. Con excepción de la estreptomicina, existe una baja unión a la albúmina plasmática. Las concentraciones en secreciones respiratorias y tejidos son bajas, solo se encuentran concentraciones elevadas en corteza renal y en la endolinfa y perilinfa de oído interno, esto probablemente contribuya a la toxicidad. La concentración en bilis es del 30% y en líquidos pleural y sinovial pueden alcanzar niveles similares a los del plasma, aunque su difusión puede ser muy lenta. La inflamación aumenta la penetración de los Ags en cavidades peritoneal y pericárdica. En LCR las concentraciones que alcanza son muy bajas de tal manera que no son adecuados para el tratamiento de meningitis por bacilos gram negativos. Era frecuente el uso intratecal de Ags, sin embargo, el aparecimiento de cefalosporinas de tercera generación, prácticamente han anulado esta práctica.

La administración de Ags, al final del embarazo puede producir acumulación en el plasma fetal y en el líquido amniótico. Se ha reportado cófosis en los

bebes de las madres que recibieron estreptomicina durante el embarazo. Con respecto a los otros Ags, no se disponen de datos suficientes, por lo que deben usarse durante la gestación, con precaución y en ausencia de alternativas apropiadas.

Los Ags se eliminan en su totalidad por filtración glomerular. La concentración plasmática de Ags producida por la dosis inicial o de carga depende sólo del volumen de distribución del fármaco. Como la eliminación de estos agentes depende casi por completo del riñón, existe una correlación lineal entre la concentración plasmática de creatinina y la vida media de todos los Ags en los pacientes con compromiso moderado de la función renal. Es indispensable reducir la dosis de mantenimiento de estos fármacos en los pacientes con deterioro de la función renal, debido a que la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad está relacionada con la concentración con la que se acumula el Ag. Esto debe hacerse con precisión pues la concentración plasmática que está asociada con la toxicidad no es mayor que la requerida para el tratamiento de muchas infecciones bacterianas. La determinación de la concentración plasmática del Ag es una guía esencial para la administración adecuada de los Ags. En forma ideal debe obtenerse una concentración plasmática en el seno de la curva de fluctuación tomada justo antes de una dosis y una concentración máxima tomada 30 minutos después de la infusión de una dosis en 30 minutos, para asegurar la adecuación de la actividad antimicrobiana (pico) y para detectar su acumulación (valle).

MONITOREO DE NIVELES SÉRICOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

El objetivo de realizar un monitoreo de los niveles séricos de los aminoglucósidos es reducir la toxicidad que suele presentarse con niveles elevados tanto en picos como sostenidos. Al mantener niveles óptimos se reduce la nefrotoxicidad, ototoxicidad y se optimiza la recuperación del paciente. Sin embargo, parece que la incidencia de ototoxicidad no está en relación con los niveles séricos, entonces el monitoreo de la concentración de la droga puede no influir en el aparecimiento de ototoxicidad, por lo que se recomiendan estudios audiológicos seriados.

Los casos en los cuales debe considerarse un monitoreo sérico pero no en forma rutinaria son:

1. Pacientes jóvenes con buena función renal en quienes una infección por gram negativos es posible pero no probable.
2. Pacientes ancianos con función renal estable en quienes una infección por gram negativos es posible pero no hay una fuerte probabilidad y la terapia puede durar menos de tres días hasta que los resultados de los cultivos estén listos.
3. Pacientes pediátricos (no neonatos) quienes no tienen fibrosis quística y cuya dosis inicial esta apropiada sobre las recomendaciones de la literatura.

No requieren monitoreo los pacientes que presenten:

1. Infecciones bajas del tracto urinario.
2. Necesidad de terapia menor a tres días.

Farmacopatología

Es fundamental considerar que todos los Ags, debido a su toxicidad poseen un margen de seguridad muy estrecho. Por esto la administración de este grupo de antimicrobianos debe efectuarse adoptando precauciones adecuadas.

Ototoxicidad.- Todos los Ags son capaces de producir disfunción vestibular y auditiva. La toxicidad coclear se presenta en menos del 5% de casos, suele ser leve pero a menudo es irreversible y acumulativa, mientras que la toxicidad vestibular ocurre en menos del 1% de casos, es irreversible. Todos estos agentes se acumulan en forma progresiva en la perilinfa y endolinfa del oído interno. La acumulación predomina cuando las concentraciones plasmáticas son altas y la difusión de retorno hacia la corriente sanguínea es lenta. La vida media de los Ags es cinco a seis veces más prolongada en los líquidos óticos que en el plasma. La difusión de retorno se facilita cuando la concentración plasmática alcanza un mínimo. Por lo tanto la ototoxicidad es más evidente en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas en forma persistente. Aunque todos los Ags son capaces de afectar las funciones coclear y vestibular es evidente una toxicidad diferencial de acuerdo al grupo de Ags, así los efectos vestibulares predominan con la estreptomicina y la gentamicina mientras que se afecta principalmente la función auditiva con amikacina, kanamicina y neomicina, a diferencia de la tobramicina que actúa sobre ambos por igual. Estudios demuestran que la netilmicina es la menos ototóxica, sin embargo, la incidencia de ototoxicidad con este antimicrobiano no es despreciable, alcanzó el 10% en un estudio clínico. Los daños que se presen-

tan inicialmente afectan a las células ciliares y luego a los tejidos epitelial y de soporte de la cóclea y el vestíbulo. La toxicidad, a menudo, es irreversible y depende del número de células ciliares destruidas el que la afectación sea o no permanente, en relación a la función.

Nefrotoxicidad.- Entre el 5 y el 25% de los pacientes que reciben un Ag durante varios días presentará deterioro renal leve, casi siempre reversible, si es que no ha llegado a la necrosis tubular aguda.

Se presenta debido al acumulo del Ag en las células del túbulo proximal (la concentración en la corteza renal es 5 a 50 veces superior a la sérica). Distintas variables parecen influir en la nefrotoxicidad de los Ags. La toxicidad se correlaciona con la cantidad total de fármaco administrado. En animales la infusión continua es más nefrotóxica que la dosificación intermitente y las concentraciones plasmáticas constantes por encima de un nivel crítico parecen correlacióname con la toxicidad en el ser humano. Estudios recientes en animales indican que **hay menos nefrotoxicidad, sin reducción de la eficacia**, cuando los Ags se administran una vez por día. La toxicidad está en relación con la dosis administrada y hay que tener especial cuidado en los pacientes con función renal alterada. Existe variación de los potenciales nefrotóxicos entre los distintos Ags, así la **neomicina** que se concentra en el grado máximo es altamente nefrotóxica y no debe administrarse por vía sistémica, mientras que la **estreptomicina** no se concentra en la corteza renal y es la menos nefrotóxica. La mayor parte de la controversia se ha relacionado con las toxicidades relativas de la gentamicina y la tobramicina. La gentamicina se concentra en el riñon en un grado mayor que la tobramicina, pero varios ensayos controlados han dado diferentes estimaciones de sus nefrotoxicidades. Los estudios comparativos con amikacina, sisomicina y netilmicina no son concluyentes. El resultado más importante de esta toxicidad puede ser la reducción de la excreción del fármaco, que conllevará a su vez a la ototoxicidad. Es útil el control de las concentraciones plasmáticas del agente, en particular durante el tratamiento prolongado con dosis altas, sin embargo, nunca se ha probado que la toxicidad pueda prevenirse evitando las concentraciones máximas o mínimas de Ags.

Bloqueo neuromuscular.- Es una reacción indeseable que se presenta con poca frecuencia y consiste en un bloqueo neuromuscular y parálisis flácida progresiva que puede terminar en paro respiratorio. El Ag implicado con mayor frecuencia es neomicina y el menos implicado tobramicina. Se presenta en las administraciones masivas de Ags, administraciones en bolo, o por administración intraperitoneal o intrapleural. Se asocia frecuentemente con la administración concomitante de anestésicos generales y/o relajantes musculares, hipocalcemia o enfermedades como la miastenia gravis.

Otros efectos indeseables que se presentan son la disfunción del nervio óptico, neuritis periférica, reacciones de hipersensibilidad. En la descripción de cada Ag se describen otras reacciones atribuidas a este grupo de fármacos.

CARACTERES ESPECÍFICOS DE LOS Ags

ESTREPTOMICINA

Terapia antituberculosa en combinación con otras drogas, ya en desuso debido al aparecimiento de rifampicina y etambutol. Tularemia (Francisella tularenasis), Peste (Yersinia pestis), Brucelosis (Brucella sp); sin embargo, hay otras alternativas antimicrobianas menos tóxicas. También ha sido usada frecuentemente en el tratamiento de endocarditis en combinación con penicilina. **Los efectos colaterales y toxicidad**, son principalmente ototoxicidad (predominantemente vestibular) en 8% de casos la cual es más probable que aparezca en ancianos, en pacientes con un previo defecto en el nervio craneal octavo, con falla de la función renal. Parestesias, vértigo, nausea, tinitus y pérdida de las frecuencias altas (1%), es rara la nefropatía así como la neuropatía periférica. Entre 4-5% presentan rash alérgico y fiebre medicamentosa. En todos estos pacientes se debe realizar mensualmente un audiograma y en pacientes ancianos creatinina y BUN. Es indispensable dosificar la concentración de estreptomicina en suero para evitar los niveles o picos de acumulación durante el tratamiento.

NEOMICINA

Solamente para uso oral y tópico. La administración sistémica esta contraindicada debido a la seria toxicidad de la droga. Se emplea para el tratamiento de encefalopatía hepática por vía oral administración para suprimir la flora fecal. La neomicina junto con metronidazol suele ser usada en forma profiláctica en cirugía colorectal. La aplicación nasal tópica en combinación con clorhexidina ha sido utilizada para tratar los portadores de epidemias de Staphylococcus aureus sensible a neomicina. Tópicamente se ha utilizado para otitis externa pero

está contraindicado si hay perforación timpánica. Se describen dentro de los **efectos colaterales y toxicidad,** reacciones de hipersensibilidad local. Si la neomicina es excepcionalmente absorbida a través de intestino, causa daño del octavo par y nefrotoxicidad. La neomicina al igual que la kanamicina si se emplean junto con anticoagulantes orales como dicumarol, fenindiona y warfarina aumentan el tiempo de protrombina.

KANAMICINA

Hay muchas bacterias, principalmente bacilos gram negativos tipo coliformes que son resistentes a kanamicina y sensibles a tobramicina o gentamicina por lo que ha sido desplazada totalmente y esta ha quedado en desuso. Tampoco tiene acción contra Pseudomonas. Tiene actividad contra micobacterias atípicas. Sus efectos colaterales y toxicidad son similares a la gentamicina.

GENTAMICINA

Es útil para tratamiento terapéutico en el caso de infecciones severas hasta que se tenga el resultado de los cultivos y sensibilidades bacterianas. En infecciones del tracto urinario, neumonías, afecciones de Pseudomonas y otros bacilos gramnegativos que son resistentes a otros antibióticos pero que son sensibles a gentamicina. Entre los **efectos colaterales y toxicidad** se describen ototoxicidad generalmente vestibular y reversible después de descontinuar la gentamicina. Puede también presentarse un alto grado de sordera. El riesgo es mayor en pacientes con función renal deficiente, pacientes ancianos y los que reciben terapias muy prolongadas. El uso de ciertos diuréticos como el ácido etacrínico puede incrementar el riesgo de ototoxicidad, que está relacionada con niveles elevados de gentamicina en el suero. Estudios de la concentración de gentamicina en suero son indispensables para evitar la acumulación de la droga. La nefrotoxicidad es menos frecuente que la ototoxicidad pero puede ocurrir especialmente cuando se asocia a cefalosporinas o cuando hay falla renal o hipotensión asociada a shock séptico.

La gentamicina junto con amikacina, kanamicina, netilmicina, sisomicina, estreptomicina y tobramicina aumentan la nefrotoxicidad cuando son administradas junto con anfotericina B, cefalotina, vancomicina, cyclosporina, metoxiflurano, enflurane, antiinflamatorios no esteroidales y radiografías de contraste. Aumentan la ototoxicidad la asociación de éstos con diuréticos de asa como furosemida, bumetanida y ácido etacrínico Puede producir apnea y parálisis respiratoria con el uso de éter o agentes bloqueadores neuromusculares en anestesia.

Otros efectos secundarios incluyen letargo, confusión, depresión, trastornos visuales, disminución del apetito, pérdida de peso, hipotensión, hipertensión, erupciones cutáneas, prurito urticaria, ardor generalizado, edema laríngeo, reacciones anafilactoides, fiebre, cefalea, náusea, vómito, aumento de la salivación, estomatitis, púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgánico cerebral agudo, fibrosis pulmonar, alopecia, dolores articulares, hepatomegalia transitoria y esplenomegalia.

Las anormalidades de laboratorio relacionadas a gentamicina incluyen aumento de AST, ALT, LDH y bilirrubinas; reducción de la hemoglobina, leucocitos y plaquetas, esosinofilia, anemia y prolongación del tiempo de protrombina. Disminución de calcio, magnesio, sodio y potasio.

TOBRAMICINA

Se usa en infecciones graves debidas a bacilos gramnegativos. Es dos veces más activa que la gentamicina cuando se trata de infecciones por Pseudomonas pero es poco activa contra estas bacterias cuando son resistentes a gentamicina. Es particularmente útil para tratar infecciones severas por Pseudomonas en combinación con un beta lactámico tal como ticarcilina o piperacilina. Sin embargo, tiene actividad mucho menor que la gentamicina para el tratamiento de Klebsiella. Los efectos colaterales y toxicidad son similares a la gentamicina.

AMIKACINA

Debido a su estabilidad frente a las enzimas inactivadoras de Ags, la amikacina se ha convertido en el agente preferido para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves donde las cepas resistentes a la gentamicina y tobramicina son frecuentes. Muchos autores consideran que debería ser utilizada como una droga de reserva para el tratamiento de conformes y Pseudomonas resistentes a otros Ags. Algunos hospitales han restringido su uso para evitar la aparición de cepas resistentes, aunque algunos investigadores sugieren que esto es improbable. Una particularidad de esta droga es su eficicacia en Azfycobacterium tuberculosis y avium. Los efectos colaterales y toxicidad son similares a la gentamicina excepto que el daño auditivo es más común que el vestibular, por lo que determinar los niveles de amikacina en suero son indispensables.

NETILMICINA

Es útil en el tratamiento de infecciones graves por enterobacterias sensibles y otros bacilos gramnegativos. Ha demostrado ser activa frente a otros patógenos resistentes a la gentamicina y tobramicina. Los estudios clínicos han demostrado que netilmicina es eficaz en sepsis (incluso neonatal), infecciones graves de las vías respiratorias, renales, genitourinarios, de la piel y tejidos blandos, óseas y articulares, quemaduras, heridas, infecciones intrabdominales (incluso peritonitis). Entre los **efectos colaterales** y toxicidad se han reportado nefrotoxicidad, más a menudo en el anciano, en pacientes con historia de compromiso renal, o en pacientes tratados por períodos prolongados o con dosis altas, es reversible. Al contrario de los otros Ags, la incidencia de toxicidad vestibular y coclear es baja. El compromiso coclear, que se ha comunicado en raras ocasiones generalmente es irreversible. Estos efectos adversos ocurren principalmente en pacientes con insuficiencia renal y en los tratados con dosis elevadas por períodos prolongados. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, malestar, transtornos visuales, desorientación, taquicardia, hipotensión, palpitaciones, trombocitosis, parestesias, erupción cutánea, escalofríos, fiebre, retención de líquidos, vómitos, diarrea y es muy rara la anafilaxia a la netilmicina.

Las anormalidades de laboratorio relacionadas a netilmicina incluyen aumento de la glicemia, fosfatasa alcalina, AST, ALT, bilirrubinas y potasio; reducción de la hemoglobina, leucocitos y plaquetas, eosinofilia, anemia y prolongación del tiempo de pro trombina.

ISEPAMICINA

Es un Ag nuevo derivado semisintético de gentamicina B que posee un alto nivel de estabilidad a las enzimas inactivantes de este grupo de drogas y bajo nivel de toxicidad renal y ótica. El espectro de acción es muy similar a la amikacina, otro Ag con alta estabilidad enzimática. Dentro de los usos clínicos la isepamicina se recomienda en el tratamiento de las infecciones severas provocadas por bacilos aeróbicos gramnegativos, en especial cepas hospitalarias multirresistentes o en cepas resistentes a gentamicina y tobramicina. Las infecciones en las cuales se ha demostrado su eficacia son las del tracto urinario, aparato respiratorio bajo, abdomen, infecciones de hueso y articulaciones, quemaduras e infecciones de la piel. Los efectos colaterales y toxicidad son similares a la amikacina.

ESPECTINOMICINA

Este es un antibiótico aminociclitol relacionado a los aminoglucósidos. Tratamiento de la gonorrea no complicada debido a cepas de Neisseria gonorrhoeae productoras de beta lactamasa. No está recomendada para el tratamiento de faringitis gonocócica. Se administra en una sola dosis por vía intramuscular. Entre los **efectos colaterales** y toxicidad se han reportado: rash alérgico (1%), fiebre medicamentosa y dolor local en la inyección. Muy rara vez anafilaxis. El diluyente contiene benzyl alcohol, que se ha asociado en los lactantes con el síndrome fatal de gasping. No es nefrotóxico ni ototóxico.

PAROMOMICINA

Se administra por vía oral. Es utilizado para el tratamiento de la Entamoeba histolytica y tiene actividad sobre quistes. Los efectos colaterales y toxicidad son principalmente náusea, vómito, calambres abdominales, diarrea, vértigo, cefalea y rash.

Las dosis, presentaciones, vías de administración y nombres comerciales frecuentes de cada uno de los Ags descritos se encuentran en la tabla 91-II.

TABLA 91-II
Dosis y presentaciones de los aminoglucósidos

PREPARADOS	DOSIS	PRESENTACIONES
ESTREPTOMICINA Sulfato de Estreptomicina	Adulto: 1-2 g/día divididos en dosis c/12 horas. Niños: 20-30 mg/Kg/día divididos en dosis c/12 h.	Frascos de 1 y 5 g
NEOMICINA Asociado con Baneocin, Conjuntin, Dermovate, Flumex N, Nebacetina, Otozambon, Scheriderm, Vibrocil, Neo-indupec, Neo-Nystasolona, Kenacomb	Adulto: 1 g/6 h oral. Niños: 50 a 100 mg/Kg/día oral en 3 a 4 dosis. Profilaxis quirúrgica: 1 g/3 veces al día, el día anterior a la cirugía	Cápsulas 500 mg Suspensión 125 mg/5 ml Cremas, ungüentos Soluciones oftálmicas Ovulos vaginales
KANAMICINA Kantrex	Adulto: 0.5 g (15 mg/Kg/día) cada 12 horas. No exceder de 7 días. Niños: 10-15 mg/Kg/ repartidos en 4 dosis día.	Ampollas 0,5 en 2 ml Ampollas 1 g en 3 ml Ungüento Suspensión, tabletas
GENTAMICINA Garamicina, Genbexil Gentamicina GA, MK Ikatin-80, Gentamax Megental Servigenta Disgagent Asociado con Dispagent Septopal Garasone	Adulto: 3-5 mg/Kg/día IM o IV en 1-2 dosis. Niños: 3-7,5 mg/Kg/día IM o IV en 2-3 dosis.	Ampollas 10, 20, 40, 80, 160 mg Colirio Pomada oftálmica Crema Perlas
SISOMICINA Sisomicina	Adulto: 4-6 mg/Kg/día divididos en dosis c/8 horas. Niños: 6-7.5 mg/Kg/día divididos en dosis c/8 h IM o IV.	Ampollas 75 mg
NETILMICINA Netromicina	Adulto: 4-6 mg/Kg/día IM o IV en 1-2 dosis. Niños: 3-7.5 mg/Kg/día IM o IV en dosis 2-3 dosis.	Ampollas 25, 50, 100, 150, 200, 300 mg
AMIKACINA Amikin Amikacin	Adulto: 15 mg/Kg/día IM o IV en 1-2 dosis. Niños: 15-22,5 mg/Kg/día IM o IV en dosis 2-3 dosis.	Ampollas 100, 250, 500, mg y 1 gramo
DIBEKACINA Dekabicina	Adulto: 2-3 mg/Kg/día en 1-2 dosis IM o IV. Niños: 3-4 mg/Kg/día en dosis cada 12 horas IM o IV.	Ampollas 25, 50 y 100 mg
TOBRAMICINA TOBREX	Adulto: 3-5mg/Kg/día IM o IV en 1-2 dosis. Niños: 3-5 mg/Kg/día IM o IV en dosis 2-3 dosis.	No comercializada en el Ecuador
ISEPAMICINA Isepacin	Adulto: 8-15 mg/Kg/día IM o IV no exceder en 1.5 g/día. Niños: 7.5-15 mg/Kg/día IM o IV (infusión 30 minutos) 1 vez al día.	Ampollas 100, 500 mg

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

APPEL, J., NEU H.; The nephrotoxicity of antimicrobial agents (3ra parte). N Engl J Med, 296: 722, 1977.

BEAUCAIRE, G.: The role of Aminoglycosides in modern theraphy. J Chemother; 7 (supp 2): 111, 1995

BERTINO, J., KEITH, R., and DESTACHE, C: Cost Considerations in Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides. Clin Pharmacokinet, 26(1):71, 1994.

CALANDRA, T., COMETTA, A; Antibiotic therapy for gramnegative bacteraemia. Infect Dis Clin Northam, 5:817, 1991.

G1LBERT, D.: Once-daily aminoglycoside therapy. Antimicrob Agenta Chemother, 35: 399, 1991.

LEVINSON, M.: New dosing regimens for aminoglycoside antibiotics. Ann Intern Med, 117: 693, 1992.

SANFORD, J.: Guide to antimicrobial therapy. Editorial office 5910 N Central Expwy Suite 1955 Dallas, 1996.

SHAW, K., HARÉ R., SABATELLI, F.: Correlation between aminoglycoside resistance profíles and DNA hybridization of clinical isolates. Antimicrobial Agents Chemother, 25: 2253, 1991.

The Aminoglycoside Resistance Study Groupa. The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combined resulta of surveys in eight regions of the world. J Chemother, 7 (suppl 2): 17; 1995.

WERSALL, J.: Recent otological evaluation of aminoglycoside antibiotics. J Antimicrob Chemother, 13 (Suppl 1A):31, 1984.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 92

ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO: TETRACICLINAS Y CLORANFENICOL

Luis Darquea.

TETRACICLINAS

Historia. *Tres antibióticos tetraciclínicos fueron descubiertos después de grandes estudios de selección de antibióticos producidos por microorganismos del suelo: clortetraciclina (Aureomicina) proveniente del Streptomyces aureofaciens, oxitetraciclina (Terramicina) obtenida del Streptomyces rimosus y la tetraciclina. Después del desarrollo inicial, las tetraciclinas se caracterizaron por su alta eficacia frente a las rickettsias, bacterias grampositivas y gramnegativas, y varias especies de chlamydias responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión y psitacosis por lo que fueron reconocidos como antibióticos de amplio espectro.*

Aunque existen diferencias y usos específicos entre las tetraciclinas actualmente disponibles, existen también suficientes similitudes para estudiarlas como un grupo.

Su empleo se generalizó hasta la década de los 80, desde cuando han comenzado a ser reemplazadas por otros antimicrobianos.

Origen y química

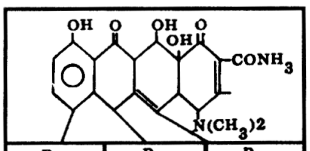
La clortetraciclina y la oxitetraciclina tienen un origen natural, la tetraciclina es producida semisintéticamente a partir de la clortetraciclina, la demeclociclina es producto de una mutación de la cepa de Streptomyces aureofaciens, la metaciclina, doxiciclina y minociclina son todos derivados semisintéticos. Las tetraciclinas son congéneres cercanos derivados del policíclico naftacenocarboxamida. (Fig. 92.1).

Espectro de actividad antimicrobiana

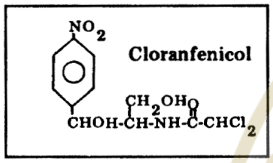
Son agentes bacteriostáticos, su espectro de acción es muy amplio e incluye a bacterias grampositivas y gramnegativas, Mycoplasma, Rickettsia, Chlamydia (agente de la uretritis, linfogranuloma venéreo, psitacosis, conjuntivitis de inclusión y tracoma), Brucella, Ureaplasma, algunas micobacterias atípicas y amebas. Poseen también una débil actividad antimicótica. (Tabla 92-I).

Mecanismo de acción

Las tetraciclinas penetran en los microorganismos por un proceso de difusión pasiva a través de las proteínas porinas para vencer la pared y por transporte activo dependiente de energía, para ganar la membrana celular. Las células sensibles concentran el



	R_7	R_6	R_5
Clortetraciclina	Cl	OH,CH_3	H,H
Demeclociclina		OH,H	H,H
Doxiciclina	—	H,CH_3	OH,H
Metaciclina	—	$=CH_2$	OH,H
Minociclina	$N(CH_3)_2$	OH,CH_3	H,H
Oxitetraciclina	—	OH,CH_3	OH,H
Tetraciclina	—	OH,CH_3	H,H



92.1 Estructura molecular de antibió ticos de amplio espectro: tetraciclinas y clorafenicol.

medicamento de modo que su concentración intracelular, es mayor que la extracelular. Se ligan a la subunidad 30S ribosomal en una posición que bloquea la unión del aminoacilo tRNA al sitio aceptor en el complejo RNAm-ribosoma. Esta intromisión previene la adición de aminoácidos al péptido naciente. Esto resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas en forma selectiva, pues las células de los mamíferos, no concentran tetraciclinas.

Resistencia

Como consecuencia del extenso uso de las tetraciclinas, muchas de las cepas que incluso inicialmente fueron sensibles (neumococos, Haemophilus, estreptococos y Bacteroides), han aumentado su resistencia probablemente por una intensa presión de selección. La resistencia principalmente suele transmitirse por plásmidos que codifican la bomba de eflujo de la droga, acelerándose el despido fuera de la bacteria. Estos plásmidos por lo general pueden transmitir resistencia a otros medicamentos como: cloranfenicol, aminoglucósidos y sulfonamidas.

La resistencia puede deberse también a la carencia de un mecanismo de transporte activo a través de las membranas celulares o a la carencia de permeabilidad pasiva a las tetraciclinas, dificultándose así la concentración intracelular del medicamento. En algunos casos pueden actuar enzimas inactivadoras. En todo caso, la resistencia es cruzada para todos los antibióticos de este grupo.

Farmacocinética

La absorción de las tetraciclinas después de su administración oral es algo variable. El porcentaje de absorción oral de una dosis con el estómago vacío es de aproximadamente el 30% para la clortetraciclina, del 60% - 80% para la tetraciclina, del 95% para la doxiciclina y del 100% para la minociclina. El porcentaje que no es absorbido se eleva cuando se incrementa las dosis. La absorción es pobre en presencia de alimentos recomendándose tomarlas 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. La absorción también se ve dificultada por la presencia de algunos cationes divalentes (Ca, Mg, Fe) o trivalentes (Al) como aquellos que se encuentran en la leche y en algunos compuestos antiácidos gracias al fenómeno de **quelación** que se produce con ellos.

Las concentraciones plasmáticas de la diferentes tetraciclinas varían notablemente. La doxiciclina y la minociclina se administran por vía oral en dosis menores debido a su buena absorción y prolongado tiempo de vida media (16 a 18 horas). En función de este último parámetro se agrupa a las tetraciclinas del siguiente modo:

De **acción corta**, cuando tienen una t½ de 6-8 horas: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.

De **acción intermedia**, cuando tienen t½ de 12-16 horas: demeclociclina, metaciclina

De **acción larga**, con vida media mayor a 16 horas: doxiciclina, minociclina.

Una vez absorbidas se ligan en proporciones diversas a las proteínas plasmáticas pudiendo variar del 20 al 40% para la oxitetraciclina, hasta el 80 al 95% para la doxiciclina para ser distribuidas a la mayoría de tejidos y líquidos corporales a excepción del LCR. Se fijan a los huesos y dientes en desarrollo como consecuencia de la quelación con el Ca, donde puede descubrirse por su fluorescencia. La fluorescencia con tetraciclina es difusa, tiende a desaparecer de los tejidos normales en un lapso de 24 horas, excepto huesos y dientes.

La minociclina es la única capaz de alcanzar concentraciones muy altas en las lágrimas y en la sali-

TABLA 92-I
Espectro antimicrobiano de las tetraciclinas

GRAM +	
Staphylococus aureus	++
Staphylococus aureus (productor penicilinasa)	++
Staphylococus faecalis	++
Staphylococus pyogenes	+++
Diplococus pneumoniae	+++
GRAM -	
Haemophylus influenzae	+++
Klebsiella pneumoniae	+++
Neisseria gonorrhoeae	+++
Neisseria meningitidis	+++
Escherichia coli	++
Salmonella	+
Shigella	+
Brucella	+++
Ricketsiae	+++
Vibrion cholerae	+++
Treponema pallidum	+++

va, característica que le permite erradicar el estado de portador meningocócico. Se han descrito además para minociclina propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

Una considerable porción de una dosis oral de tetraciclinas es excretada en las heces. Las concentraciones en la bilis son 10 veces mayores que las del suero y parte del medicamento puede ser sometido a circulación enterohepática contribuyendo a mantener las concentraciones séricas.

Las tetraciclinas absorbidas son eliminadas extensamente por filtración glomerular, por lo que sus niveles plasmáticos dependen mucho de la función renal. Se exceptúan doxiciclina y minociclina por su relativamente escasa eliminación renal.

Farmacopatología

Las tetraciclinas producen una variedad de efectos gastrointestinales relacionados con la dosis que incluyen náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea y colitis pseudomembranosa. Las reacciones alérgicas son raras.

Al igual que otros antibióticos de amplio espectro también pueden producir superinfecciones, las mismas que se deben a la supresión de cierta flora corporal normal con la consecuente aparición de otros microorganismos patógenos particularmente estafilococos, clostridios (deben tratarse con vancomicina) y Cándida. Cuando la aparición de la superinfección es determinada, la administración del antibiótico debe ser suspendida y el tratamiento del microorganismo involucrado debe ser instaurado.

Hepatitis tóxica puede ocurrir con la administración de grandes dosis (2 g/día o más) en especial por vía IV.; los síntomas incluyen: ictericia, azotemia, acidosis y posiblemente shock. La biopsia revela un infiltrado graso difuso. Esto sucede con más frecuencia durante el embarazo o cuando existe insuficiencia hepática preexistente.

Toxicidad renal con azotemia ha sido observada en ciertos pacientes con falla renal. La ingestión de tetraciclinas una vez pasada la fecha de expiración ha sido causa de cuadros clínicos similares al síndrome de Fanconi, presuntamente debido a los efectos de los productos de degradación; con síntomas acompañantes como náusea, vómito y falla renal.

Debido a la acción quelante del calcio, las tetraciclinas se depositan en los huesos en crecimiento pudiendo provocar "deformidad o inhibición del crecimiento y en los dientes: fluorescencia, cambio de color y displasia del esmalte con hipoplasia dental".

Toxicidad tisular local: la inyección intravenosa puede producir trombosis venosa, la intramuscular produce irritación local dolorosa.

En raros casos ha aparecido fototoxicidad (sensibilización a la luz del sol), especialmente con la demeclociclina. La minociclina puede producir alteraciones vestibulares (vértigos y náuseas). Con dosis elevadas de tetraciclinas puede disminuir la síntesis proteica del huésped, efecto antianabólico que puede producir daño renal. Alteraciones en la médula ósea pueden aparecer con tratamientos largos.

Usos clínicos

Debido a su amplio espectro de actividad, estos medicamentos se pueden emplear en una gran variedad de infecciones; sin embargo, sus indicaciones han ido disminuyendo en la medida en que han ido apareciendo otros antimicrobianos así como cepas resistentes, no obstante se les reconoce las siguientes indicaciones:

TABLA 92-II
Dosis y presentaciones de tetraciclinas

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIONES
OXITETRACICLINA (Terramicina)*	Oral o I.M. 250-500 mg c. 6 hs.	Cápsulas 250 mg Ampollas 250-500 mg
TETRACICLINA (Ambramicina)* (Bristaciclina)	Oral 250-500 mg c. 6 hs. IM, IV 250-500 mg c/12 h.	Cápsulas 250 mg Ampollas 250-500 mg
ROLITETRACICLINA (Bristacin)*	IM. 150-350 mg c. 8 hs. IV. 350-700 mg c. 12 hs.	Amp. IM. 150-350 mg Amp. IV. 350-700 mg
DOXICICLINA (Vibramicina)* (Supramycina)*	Oral 100-200 mg c/12-24 hs.	Cápsulas 100 mg Tab. 100-200 mg
MINOCICLINA (Minocin)*	Oral 100 mg c. 12-24 hs.	Cápsulas 50-100 mg

* De venta en Ecuador

Son fármacos de primera elección en infecciones por Mycoplasma pneumoniae, clamidias (linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión y tracoma) y rickettsias. Son útiles en infecciones bacterianas mixtas relacionadas con las vías respiratorias (sinusitis - bronquitis). Pueden ser empleadas en el tratamiento del cólera y otras infecciones por Vibrio. Tetraciclina 250 mg cada 6 horas por 7 días; minociclina o doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 7 días pueden erradicar las infecciones no complicadas por gonococos productores de penicilinasa, pudiendo al mismo tiempo, controlar infecciones coexistentes por clamidias.

Suelen utilizarse en la peste, tularemia, brucelosis y leptospirosis, de preferencia en combinación con un aminoglucósido.

La minociclina a razón de 200 mg diarios por vía oral durante 5 días ha sido utilizada para erradicar el estado de portador meningocócico. La doxiciclina es muy eficaz en la prevención de leptospirosis. Una aplicación no específica de la demeclociclina es la hiponatremia crónica debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética, gracias a que el antibiótico hace que las células tubulares del riñón se vuelvan insensibles a la hormona.

En el tratamiento del acné se han empleado con buenos resultados, al parecer por ser efectivas contra propionibacterias y por impedir el desdoblamiento en ácidos grasos proinflamatorios de las grasas del folículo sebáceo. Se recomiendan dosis bajas por períodos prolongados.

La demeclociclina por su efecto inhibitorio de la ADH a nivel de los túbulos renales, ha sido utilizada en el tratamiento de la secreción inapropiada de ADH.

En la profilaxis y tratamiento de la malaria no complicada, las tetraciclinas y la doxiciclina se han utilizado con éxito asociadas a quinina y primaquina por periodos cortos de tres a siete días. Se han utilizado también en el tratamiento de la amebiasis y balantidium coli y para erradicar el Helicobacter Pylori en pacientes dispépticos.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden antgonizar la acción de los antimicrobianos bactericidas activos sobre la pared. Inductores enzimáticos como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y el alcohol pueden reducir en un 50% la vida media de la doxixilina.

Contraindicaciones. Las tetraciclinas no deben administrarse a niños menores de 10 años, durante el embarazo y lactancia.

Dosis, preparados y vías. Ver tabla 92-11.

La **Tigeciclina** es un nuevo antimicorbiano emparentado con las tetraciclinas y que inaugura un nuevo grupo denominado glicilglicinas. Actúa inhibiendo la traslación proteica por enlace con la fracción 30 S ribosomal. Circula en la sangre unida en 80% a las proteínas y se distribuye extensamente en los tejidos, el 30 % no se metaboliza, el resto se elimina por orina y heces transformado en metabolitos no activos. Ocasionalmente produce: náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea. Se indica para infecciones severas de piel e intrabdominales, administrada por vía endovenosa durante 30-60 minutos de infusión, en vials de 100 mg inicialmente y luego 50 mg cada 12 horas. Se expende en vials de 5 ml que contienen 50 mg con el nombre comercial de **Tigacyl**.

CLORANFENICOL

Es un antibiótico de amplio espectro producido por el Streptomyces Venezuelae, aislado por primera vez en 1947 de una muestra de suelo de Venezuela. Una vez determinada su estructura química el antibiótico fue preparado sintéticamente a partir de 1949 a gran escala. A causa de las serias reacciones hematológicas posteriormente identificadas; su uso ha quedado reservado para ciertos procesos infecciosos serios como: meningitis, fiebre tifoidea y tifus, es también el agente de primera elección para los casos de Fiebre moteada de las Montañas Rocosas y otras enfermedades causadas por rickettsias. Actualmente se conoce su actividad sobre bacterias anaerobias, especialmente sobre el Bacteroides fragilis.

Las sales del cloranfenicol son muy solubles en agua y una vez hidrolizadas a nivel tisular originan cloranfenicol libre que posee una alta liposolubilidad.

Propiedades físico-químicas

La fórmula estructural del cloranfenicol, se ilustra en la figura 92.1, pudiendo observarse que es un derivado de nitrobenceno.

Espectro de actividad antimicrobiana

El cloranfenicol es bacteriostático, tiene un amplio espectro de acción incluyendo microorganismos gramnegativos, grampositivos y rickettsias, su acción es reversible al retirar el medicamento. La mayor parte de las bacterias grampositivas son inhibidas en concentraciones de 1 a 10 mcg/ml y muchas gramnegativas en concentraciones de 0.2 a 5 mcg/ml;

TABLA 92-III
Espectro antimicrobiano del cloranfenicol

GRAM +	
Staphylococus aureus	+
Staphylococus aureus (productor penicilinasa)	+
Staphylococus faecalis	+
Staphylococus pyogenes	++
Diplococus pneumoniae	++
GRAM -	
Haemophylus influenzae	++
Klebsiella pneumoniae	+
Neisseria gonorrhoeae	+++
Neisseria meningitidis	++
Escherichia coli	+
Salmonella	+++
Shigella	+
Bacteroides fragilis	+++

Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis y algunas cepas de Bacteroides son altamente sensibles y para ellas el antibiótico puede ser bactericida. Todas las cepas de pseudomonas tienen resistencia natural a este antibiótico. (Tabla 92 - III).

Mecanismo de acción

El cloranfenicol inhibe la síntesis proteica uniéndose en forma reversible a la subunidad 50 S ribosomal bacteriana, cerca del sitio de acción de los antibióticos macrólidos y clindamicina a los que inhibe competitivamente. Interfiere notablemente con la incorporación aminoacídica a los péptidos recién formados al bloquear la "peptidil transferasa" enzima que es parte de la subunidad. El cloranfenicol puede inhibir la síntesis mitocondrial de proteínas en las células de la médula ósea de los mamíferos probablemente a causa de la similitud de los ribosomas mitocondriales con los bacterianos.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana tanto de los microorganismos grampositivos como de los gramnegativos es un problema de relevancia clínica. La resistencia de los gramnegativos está mediada por plásmidos adquiridos por conjugación, con la producción de la enzima cloranfenicol acetil transferasa que destruye al medicamento. Estos plásmidos (factores de transferencia de resistencia FTR) pueden transmitir resistencia a otros medicamentos tales como tetraciclinas, estreptomicina, etc. En grandes poblaciones de bacterias sensibles pueden existir también mutantes resistentes menos permeables al fármaco por selección de mutantes; estos mutantes son generalmente 2 a 4 veces más resistentes que las poblaciones originales y surgen en forma lenta en las personas tratadas, situación que se ha encontrado para la E. coli y Pseudomonas.

Farmacocinética

Después de la administración oral el cloranfenicol, se absorbe en forma rápida y completa, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas luego de 2 horas. También se puede utilizar la vía parenteral. En dosis de 2 g en el adulto y de 50 mg/Kg/día, en el niño, se obtienen concentraciones plasmáticas entre 8 y 10 mcg/ml. En forma de succinato, se administra en dosis de 25-50 mg/Kg/día sea en forma IM. o IV. En pacientes con enfermedad gastrointestinal y en recién nacidos la biodisponibilidad es mayor para el cloranfenicol que para el palmitato de cloranfenicol, probablemente debido a una incompleta hidrólisis de este último.

Se liga a las proteínas plasmáticas en un 30 a 50% y se distribuye bien por los tejidos penetrando al espacio intracelular y líquidos corporales, incluyendo el LCR en el que su concentración es aproximadamente un 60% del de la sangre. Su tiempo de vida media es de 2 horas.

Se inactiva por glucoronoconjugación; en la insuficiencia hepática este mecanismo se encuentra alterado, pudiendo dar lugar a fenómenos de acumulación por lo que las dosis deben reducirse, igual situación ocurre en el recién nacido y en prematuros, en el que existe un déficit fisiológico del ácido glucorónico, motivo por el que se contraindica en recién nacidos y en menores de un año. El 10% se excreta en forma activa por la orina por filtración glomerular y el resto en forma inactiva por secreción tubular. Solo pequeñas cantidades del medicamento en forma activa se excretan en las heces. No se requiere de ajuste de las dosis en insuficiencia renal.

Farmacopatología

La toxicidad observada con el cloranfenicol, probablemente, se debe a la inhibición de la peptidil transferasa ribosomal, siendo la más preocupante la **toxicidad hematológica.** La más importante reacción adversa del cloranfenicol, se produce sobre la médula ósea. De todas las drogas que pueden producir pancitopenia; la droga más común es el cloranfenicol, efecto que puede aparecer en ciertos pacientes aun cuando se hayan empleado dosis bajas. En una proporción pequeña de individuos de aproximadamente 1 X 30.000 ciclos de tratamiento puede producirse anemia aplásica fatal, trastorno que parece tener relación con la via oral de administración, en tanto la flora bacteriana intestinal metaboliza el cloranfenicol a un producto tóxico. En otras ocasiones, puede producirse una alteración en la maduración de las células rojas, situación que se encuentra relacionada con la dosis y que puede manifestarse en la sangre periférica con reticulocitopenia, aumento de hierro plasmático, disminución de hemoglobina y se acompaña de cierto grado de leucopenia y/o trombocitopenia. Los pacientes que se recuperan de la toxicidad hematológica señalada, tienen peligro de presentar leucemia aguda.

El cloranfenicol no debe ser administrado en recién nacidos, ya que la inactivación y excreción inadecuadas del medicamento, pueden dar lugar a la aparición del síndrome gris que usualmente aparece entre los 2 y 9 días de iniciado el tratamiento. Las manifestaciones en las primeras 24 horas son: vómitos, diarrea, negativa a succionar, respiración rápida e irregular, distensión abdominal, períodos de cianosis, flacidez, temperatura baja y shock. Síndrome que implica un 40% de mortalidad. Es más frecuente en niños prematuros y recién nacidos, sobre todo si se usan dosis superiores a 25 mg/Kg de peso día o se alcanzan niveles mayores a 30 mg/l.

Como reacciones de hipersensibilidad se han presentado erupciones cutáneas de tipo macular o vesicular.

Otras reacciones relativamente frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, así como alteraciones de la flora microbiana intestinal. Se han descrito también encefalopatía, neuritis óptica y periférica, cardiomiopatía, estomatitis y proctitis.

Interacciones medicamentosas

El cloranfenicol inhibe en forma irreversible las enzimas microsomales hepáticas del complejo citocromo P 450 prolongando consecuentemente el tiempo de vida media de drogas que son metabolizadas por este sistema como: el dicumarol, fenitoína, clorpropamida y tolbutamida. Reduce el efecto de las sales de hierro y de la vitamina B12. Inversamente drogas inductoras enzimáticas como fenobarbital o rifampicina, pueden disminuir su vida media dando concentraciones subterapéuticas. También puede antagonizar la acción bactericida de la penicilina y aminoglucósidos, debido a que requieren que las bacterias se encuentren en crecimiento y división activas.

Indicaciones

El cloranfenicol es efectivo contra un gran número de microorganismos, pero es utilizado en forma limitada debido a sus efectos adversos en infecciones serias como los casos de meningitis debida a H. influenzae, meningitis debida a N. meningitides o estreptococos pneumoniae en caso de alergia a la ampicilina. Continúa siendo la droga de primera elección en casos de fiebre tifoidea debidos a salmonella typhi, no obstante la importancia creciente de la ampicilina, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas como drogas alternativas. Se prefiere la administración oral, en adultos, 1 g cada 6 horas durante 4 semanas.

La meningitis y la laringotraqueitis del niño y la neumonía del adulto, producida por Haemophylus influenzae, son tratadas con cloranfenicol 50-100 mg/Kg/día, durante 14 días, por vía oral o IV. Se recomienda la administración conjunta de ampicilina.

El cloranfenicol también se ha mostrado efectivo en el tratamiento de algunas infecciones produci-

das por anaerobios, particularmente el Bacteroides fragilis y ha sido utilizado para algunas de las más serias infecciones del sistema nervioso central así como en absesos cerebrales.

El cloranfenicol ha sido utilizado como una droga alternativa para infecciones debidas a rickettsias y a brucellas cuando las tetraciclinas no pueden ser utilizadas.

Contraindicaciones

Aunque no se han reportado defectos congénitos en humanos, no se recomienda su administración durante el embarazo. Se encuentra formalmente contraindicado en el recién nacido y en menores de 1 año de edad.

Dosis, preparados y vías de administración

La dosis usual del adulto es de 500 mg cada 6 horas, de preferencia por vía oral. En el niño es de 25-50 mg/Kg/día.

Se encuentra disponible con diferentes nombres comerciales: Cloromycetin, Acromaxfenicol, Paraxin. Se expende en cápsulas de 250 mg, ampollas de 250 mg y 1 g, suspensión de 125 mg/5 ml, y ungüento oftálmico al 1%.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

GOODMAN and GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Chap. 48 Pergamon Press, United States of America, 1117-1130, 1990.

GOTH, A.: Farmacología Médica. Principios y Conceptos, Séptima Edición, Editorial Interamericana, 507 - 509, 1975.

KATZUNG, B.G., Basic and Clinical Pharmacology. Eight Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing División, 2001.

LONGEVITZ P., LIVNEH A., BANK I., PRAS M. 2000. Benefits and Risks of Minocycline in Rheumatoid Arthritis. Drug Safety. 22(5): 405-414

MENSA, J., CATELL, J.M., PRATS, G., JIMÉNEZ DE ANTA, M.T.: Guía Terapéutica Antimicrobiana 5a Edición., Masson SALVAT Medicina, p.p. 34,37,66, 1995.

RANG, H.P., DALE, M.M. et al. Pharmacology, six edition, Churchil Livingstone; London, 2009.

REYNARD, A.M.: Tetraciclines and Chloranfenicol. Texbook of Pharmacology. Chapt. 52, Philadelphia (USA), 856 - 860, 1992.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 93

MACRÓLIDOS, KETÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS

Edgar Samaniego Rojas.

Con esta designación se conocen varios antimicrobianos que derivan del Streptomyces spp. y que tienen en común un anillo lactónico macrocíclico unido a diversos desoxiazúcares. (Fig. 93.1).

La sustancia de mayor importancia, la eritromicina descubierta en 1952 se ha utilizado en las cuatro décadas anteriores para tratar infecciones respiratorias, de piel y tejidos blandos en adultos y niños; luego encontró sitio en el combate de infecciones de transmisión sexual debidas a chlamydia y por chancroide; sin embargo, el uso se ve limitado por su falta de actividad contra N. gonorrhoeae, H. influenza, absorción gastrointestinal errática, vida media corta y, niveles sanguíneos bajos e inestabilidad en medio ácido. A objeto de corregir parte de estas dificultades se ha venido moviendo la molécula original de eritromicina para obtener nuevos derivados, varios ya en uso clínico y que permite distinguir dos generaciones de macrólidos:

Primera generación:

- Eritromicina
- Oleandomicina
- Carbamicina
- Espiramicina
- Josamicina
- Miocamicina.

Segunda generación:

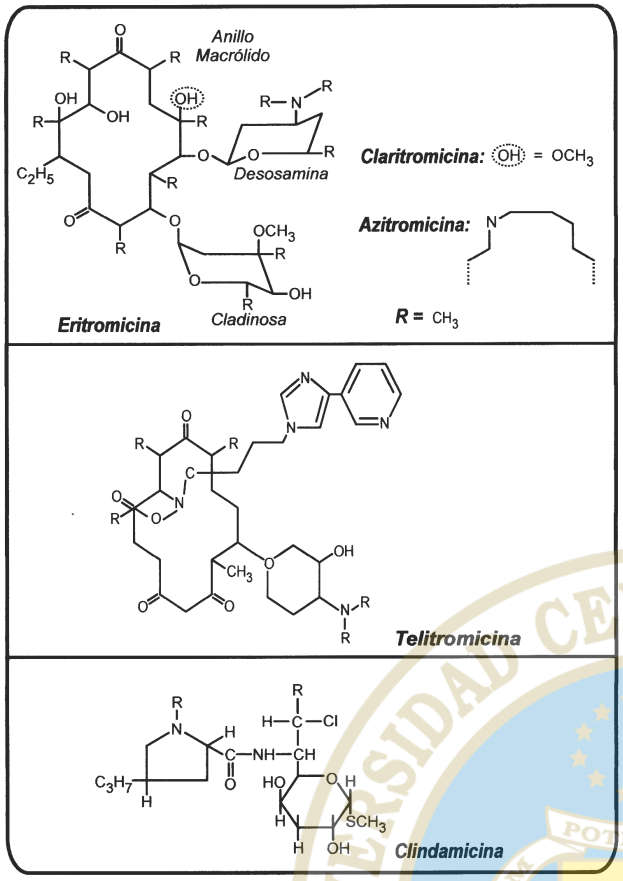
- Azitromicina
- Claritromicina
- Rokytamicina
- Roxitromicina.

Los macrólidos de la primera generación se extraen de diversos tipos de actinomicetos, en efecto, eritromicina proviene del Streptomyces erytreus, oleandomicina se obtiene del Streptomyces antibioticus y espiramicina del Streptomyces ambofaciens. Los macrólidos de segunda generación son productos de semisíntesis obtenidos a partir de la molécula de eritromicina.

La descripción que se hace en este capítulo considera a la eritromicina como antibiótico modelo y cuando existen diferencias específicas con los otros, se señalan.

Espectro de actividad antimicrobiana

Los macrólidos de primera generación suelen ser bacteriostáticos, pero si se usan en dosis altas y en



93.1 Estructura quí mica de macró lidos y lincosamidas

bacterias en crecimiento adquieren un carácter bactericida, en tanto los de segunda generación aun en concentraciones terapéuticas son bactericidas contra los gérmenes sensibles. Eritromicina es preferentemente activa contra gérmenes grampositivos pero carece o tiene escasa actividad contra los gramnegativos; azitromicina y claritromicina extienden su espectro a varios gérmenes gramnegativos.

Son altamente sensibles a eritromicina: estreptococo, neumococo, Listeria, Actinomyces, Clostridium tetani y perfringes, Chlamydia tracomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma ureolyticum y si bien el estafilococo es sensible, desarrolla resistencia con cierta facilidad por lo cual el uso de eritromicina como alternativa de penicilina en estas infecciones debe hacerse con precaución. Los macrólidos no afectan a bacilos gramnegativos entéricos aerobios.

El H. influenza es afectado fácilmente por los macrólidos de la segunda generación y de hecho se consideran de primera elección para tratar infecciones por Chorinebacterium diphteriae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumonía, Chlamydia tracomatis, varias cepas de Neisseria gonorrhoeae y Moraxella catarralis. Para la mayor parte de estos gérmenes las concentraciones inhibidoras mínimas de claritromicina solo están en el orden de 0.08 mcg/ml (Ver tabla 93-I). Estos macrólidos también han mostrado utilidad en el tratamiento de la diarrea aguda causada por Campylobacter, aunque pseudomonas y enterobacteriáceas son resistentes lo mismo que para eritromicina.

Los macrólidos muestran efecto postantibiótico pero los de segunda generación lo tienen más prolongado; así, claritromicina muestra un efecto tres veces más prolongado que eritromicina.

Mecanismo de acción

Estos antibióticos actúan inhibiendo la síntesis proteica, para ello se unen en forma reversible al sitio 23S rRNA de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, subunidad que muestra una estructura compleja con 33 proteínas diferentes y 2 moléculas de ARN, así se bloquea la transpeptidación y la salida del túnel por el cual emergen los péptidos nacientes. Este receptor es el mismo sobre el cual actúan otros antimicrobianos como cloranfenicol o lincosamidas, de allí que entre ellos se produce antagonismo competitivo y no procede su administración conjunta.

Resistencia

Hay tres procedimientos por los cuales los gérmenes inicialmente sensibles se vuelven resistentes a los macrólidos:

a. Impermeabilidad de la pared bacteriana como ocurre con enterobacterias y S. epidermidis.

b. Mutación cromosómica inducible en el sitio ribosamal de unión del antibiótico que induce pérdida de afinidad de los macrólidos; esta forma de resistencia está mediada por plásmidos, se establece en escalón y es cruzada a todos los macrólidos, suele presentarse con gérmenes grampositivos, Legionella, gramnegativos y otros.

c. Hidrólisis de la eritromicina por esterasas y fosforilasas presentes en enterobacterias. La resistencia es generalmente cruzada entre todos los macrólidos.

Farmacocinética

La eritromicina base se destruye rápidamente en el medio ácido del estómago, por ello, para usar

TABLA 93-I
CIM_{90} en mcg/ml de varios macrólidos frente a distintas cepas bacterianas

	ERITROMICINA	AZYTROM.	CLARITR.	ROXITROM.
Strep. pyogenes	0.03		0.015	0.06
Strep. pneumon.	0.03	0.125	0.015	0.03
H. influenza	2	0.85	4	8
Leg. pneumoph.	2	----	0.25	0.5
Chl. trachomat.	0.06	0.12	0.008	1
Moraxella catarr.	0.25	0.12	0.25	1
Staph. aureus.	1	----	0.5	1

esa vía es necesario, como efectivamente se ha hecho, desarrollar fórmulas especiales: tabletas con cubierta entérica, sales de eritromicina tales como estolato, etilsuccinato, estearato, mismas que se disocian en duodeno liberando el antibiótico que termina por absorberse. Los macrólidos de segunda generación son más resistentes al medio ácido y tanto como en el caso de la eritromicina su absorción está retardada por la presencia de alimentos. Por lo dicho, las cifras biodisponibles de eritromicina son inferiores a las que se alcanzan con los macrólidos de segunda generación; en efecto, luego de 250 mg de eritromicina oral la concentración plasmática máxima es de 0.3 a 0.5 mcg/ml en un par de horas, aun cuando el estolato da concentraciones más altas entre 2-4 mcg/ml conforme a la dosis; en un tiempo menor la claritromicina da cifras biodisponibles de 1.5 mcg/ml. Para la administración IV se dispone de lactobionato que suele dar concentraciones tan altas como 10 mcg/ml.

Una vez en plasma, cada uno de estos antibióticos tiene su propia afinidad por las proteínas, especialmente se ligan a la alfa-glicoproteína en porcentajes que varían de 40-90%; se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales concentrándose en algunos tejidos como próstata donde se alcanzan cifras más altas que en plasma y por consiguiente los valores CIM resultan más efectivos, igual ocurre con líquido sinovial, pleural, leche materna, humores, sangre fetal, lugar al cual llega hasta el 10% por transferencia placentaria. El traslado al tejido nervioso es incipiente.

Eritromicina es metabolizada en hígado a una forma inactiva por proceso de N-desmetilación, de modo que apenas el 5% de una dosis oral o el 15% de la parenteral se eliminan por orina en forma activa; uno de los pocos macrólidos que genera metabolitos activos es claritromicina de la que se forma en hígado un residuo hidroxilado en C14 que conserva actividad antibiótica y por ello prolonga la vida media hasta 6 horas, semivida que para eritromicina es de apenas 2 horas. La azitromicina en plasma ofrece una vida media de 40 horas, pero como se concentra en próstata y amígdalas, en esos tejidos la vida media de eliminación es de 2-3 días.

Eritromicina se excreta por filtración glomerular y se resorbe parcialmente en el sector tubular; otra vía de eliminación es la bilis, por la cual se excreta cerca del 30% y se somete a recirculación enterohepática. Claritromicina tiene un perfil de eliminación parecido aunque azitromicina sobre todo se elimina por heces y apenas el 10% o menos lo hace por orina.

Farmacopatología

En general los macrólidos son sustancias de manejo seguro y fácil, las reacciones secundarias que producen son escasas y leves, dirección en la cual los de segunda generación tienen mejores ventajas. Los efectos indeseables más frecuentes son de tipo gastrointestinal de preferencia con las formas orales de administración: náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico. La aplicación IM es dolorosa, la IV suele producir tromboflebitis, muy raramente hay reacciones alérgicas: exantema, fiebre, eosinofilia, urticaria que desaparecen al suspender la administración del medicamento. Superinfecciones por Cándida o C. difficile son excepcionales pero se han descrito.

En ocasiones eritromicina puede producir colestasis intrahepática que inicialmente se atribuyó al estolato pero que más tarde se encontró puede producirse por las otras sales, suele iniciarse entre 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento con dolores cólicos, náusea, vómito, fiebre e ictericia; suele atribuírsele a trastornos de hipersensibilidad y por ello deben investigarse administraciones anteriores; sin embargo, la hepatotoxicidad no aparece en niños aunque en ellos se ha descrito estenosis hipertrófica de píloro. Por último, las dosis altas por vía IV de eritromicina pueden producir ototoxicidad de carácter reversible.

Usos clínicos

Son antimicrobianos de elección en infecciones producidas por Legionella pneumonía, Campylobacter jejuni, tosferina, difteria, Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia tracomatis.

Las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas y todas las demás que no pueden ser tratadas con penicilina tienen como excelente alternativa a los macrólidos, incluso para realizar profilaxia de la fiebre reumática o la trepanomatosis. Claritromicina forma parte de la terapia triple o cuádruple contra H. pylori

Precauciones

No se recomienda usar estos fármacos en infecciones severas como septicemias u osteomielitis en las que otras sustancias resultan más apropiadas. Se contraindica el estolato de eritromicina en enfermedades hepáticas. No debe asociarse con alcaloides del cornezuelo de centeno por la posibilidad de producir ergotismo con necrosis de las extremidades.

Dosis: ver tabla 93-II.

LINCOSAMIDAS

Comprenden dos antibióticos: **lincomicina** y **clindamicina**, químicamente diferentes a los macrólidos pero semejantes a ellos en cuanto al mecanismo de acción, espectro antibacteriano y caracteres farmacocinéticos.

Lincomicina es producida por el Streptomyces lincolnensis, actinomiceto encontrado en el estiércol recogido de terrenos de Lincoln, Nebrasca; químicamente es un aminoácido unido a un aminoazúcar. La clindamicina es un derivado semisintético de la anterior con la presencia de Cl en el C7 que al parecer confiere a la molécula mayor actividad antimicrobiana, es 2-4 veces más potente que lincomicina, se absorbe mejor por el tubo digestivo, ventajas a través de las cuales ha desplazado casi totalmente a la primera. La descripción que se hace a continuación considera principalmente a la clindamicina. (Fig.93.1).

Espectro antimicrobiano

Estos antimicrobianos tienen un espectro de acción semejante a la eritromicina, de modo que los gérmenes grampositivos sensibles a ella lo son también a la clindamicina, los gramnegativos aerobios no sensibles y los resistentes como enterococos tienen la misma conducta frente a esta sustancia; para los gérmenes sensibles la CIM es de 04 mcg/ml que se alcanza fácilmente en todos los tejidos y fluidos corporales con las dosis clínicas habituales.

Clindamicina es especialmente activa contra gérmenes anaerobios: bacteroides, Fusobacterium, Actinomyces, Peptoestreptococos, Clostridium perfringes y Campylobacter; pero para inhibir a estas bacterias se requieren concentraciones más altas que oscilan entre 0.25 a 4 mcg/ml. No se incluyen en el espectro de las lincosamidas: Cl. difficile, Neisseria, Enterobacter y H. influenza.

Clindamicina es bacteriostática e igual que eritromicina actúa inhibiendo la síntesis proteica, mediante unión a la subformación 23S rRNA de la fracción 50S del ribosoma bacteriano. Como esta fracción del ribosoma constituye receptor común para cloranfenicol y macrólidos, opera antagonismo competitivo, como se dijo antes, entre estas sustancias.

Los mecanismos de resistencia son los mismos que operan, esto es por medio de plásmidos, con los macrólidos, por ello la resistencia suele ser cruzada entre estos. Aproximadamente el 5% de cepas de estafilococos (incluidos los meticilinorresistentes) y 0-10% de Bacteroides fragilis son resistentes a clindamicina.

Farmacocinética

La absorción oral de clindamicina es buena, el 75% de la dosis pasa a la sangre y es independiente de los alimentos, no así la lincomicina que en ayunas se absorbe el 75% y apenas el 25% cuando se administra conjuntamente con los alimentos. Para administración oral se dispone de palmitato de clindamicina y para vía parenteral fosfato; en el primer caso, luego de 1 hora se alcanza la concentración máxima de 2.8 mcg/ml tras una dosis de 150 mg y, en el segundo, después de 300 mg en dos horas la concentración llega a 5 mcg/ml.

Clindamicina se une a proteínas plasmáticas en 80% en tanto lincomicina sólo lo hace en 25%; la vida media de la primera es corta, de 2.5 horas; la distribución es adecuada, con una sólida penetración hística especialmente en huesos y líquidos pleural, sinovial y peritoneal, pasa la placenta pero no llega a líquido cefalorraquídeo aun con meninges inflamadas

Es ampliamente metabolizada dando algunos metabolitos que tienen actividad antimicrobiana: N-

TABLA 93-II
Dosis y presentaciones de macrólidos y lincosamidas

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIONES
AZYTROMICINA (Zitromax)*	Oral 250-500 mg Bid.	Comp. 250 mg
CLARITROMICINA (Klaricid)*	Oral 250-500 mg c/12 h.	Comp. 250 y 500 mg Susp. 125 y 250 mg/5 ml.
CLINDAMICINA (Dalacin C)*	Oral 150-300 mg c/6 h. IM e IV 300-600 mg/día.	Cáp. 75-150-300 mg Sol. 75 mg/5 ml. Amp. 150 mg/ml 2-4 ml
ERITROMICINA (Pantomicina, Monomicina)*	Oral 250-500 mg c/6 h. IM 500 mg c/12 h.	Tab. 250-500-600 mg Susp. 125 mg/5 ml. Fsco.-amp. 500 mg
ESPIRAMICINA (Rovamicina)*	Oral 6 mill. UI c/8 h.	Comp. 3 mill. UI. Sachet 0.375 mill. UI.
JOSAMICINA (Josacine)	Oral 1000 mg Bid.	Comp. 500 mg
LINCOMICINA (Lincocin)*	Oral 500 mg c/8 h. IV en infusión 1.2-1.8 g/día.	Cáp. 500 mg Jbe. 250 mg/5 ml. Vials 600 mg
MIOCAMICIN (Midecamin)*	Oral 600 mg c/12 h.	Tab. 600 mg Jbe.. 4 g/100 ml.
ROKITAMICINA (Rokital)	Oral 400 mg c/12 h.	Comp. 400 mg
ROXITROMICINA (Rulid)	Oral 300 mg Q.D.	Comp. 300 mg

* De venta en Ecuador

dimetil y sulfóxido de clindamicina. La eliminación urinaria del fármaco no metabolizado es escasa, apenas un 10%, pero también se elimina por la bilis, de allí que clindamicina pueda acumularse en casos de función hepática comprometida.

Farmacopatología

Cerca del 10% de pacientes que reciben clindamicina presentan diarrea y otro porcentaje algo menor desarrollan colitis seudomembranosa (se incluye lincomicina), ella se expresa por diarrea mucosanguinolenta, dolor severo abdominal, náusea, vómito, cuadro que a veces suele ser fatal, sobre todo si incide en mujeres de edad avanzada. Este síndrome es causado por una toxina secretada por el Clostridium difficile, cepas que ya existen en el intestino y son seleccionadas con el uso de estos y otros antibióticos (cefalosporinas, aminoglucósidos, penicilinas). El cuadro puede remitir en unas tres semanas pero debe enfrentárselo con administración de vancomicina o metronidazol más hidratación parenteral e inmediata suspensión del antibiótico. Precisamente por este riesgo es necesario que clindamicina se administre en casos bien seleccionados.

La administración IM ocasiona dolor y la IV puede producir tromboflebitis, si por esta vía la dosis es alta y se administra a velocidad puede ocurrir hipotensión con colapso cardiovascular, que al parecer está ocasionado por el contenido de K en la inyección. Escasas reacciones alérgicas como: erupción cutánea, fiebre, urticaria, no revisten mayor preocupación, aunque casos más graves como eritema multiforme, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson puede asomar. Si bien clindamicina no es hepatotóxica, induce aumento de transaminasas y favorece el bloqueo neuromuscular producido por aminoglicósidos e inhibidores de placa neuromuscular.

Usos clínicos

La clindamicina es particularmente útil en el tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios, asociada a un aminoglicósido da resultados dramáticos en abcesos e infecciones abdominales severas, peritonitis, enfermedad pélvica inflamatoria. Es una alternativa importante de penicilina en osteomielitis por Staph. aureus, profilaxis quirúrgica abdominal e infecciones estreptocócicas. Este antibiótico combinado con pirimetamina ha dado buenos resultados en

el tratamiento de encefalitis por toxoplasma gondii en enfermos portadores de SIDA. (Ver dosis en la tabla 93-II).

KETÓLIDOS

La **telitromicina** (Ketex), otro derivado semisintético de eritromicina pertenece a un nuevo grupo de antimicrobianos llamados **ketólidos**, y que difiere químicamente por carecer de un azúcar, la cladinosa, con oxidación de un grupo OH a grupo cetónico.

La ventaja .que tiene este antibiótico y su congénere la **cetromicina** es que mantiene gran actividad contra neumococo resistente a penicilina y el resto de macrólidos, a más del espectro antes señalado para eritromicina, además el efecto postantibiótico es más largo alrededor de 10 horas contra S pneumoniae.

La absorción digestiva es fácil, el pico de concentración se alcanza en 1 hora y el estado estable en un par de días, biodisponiblidad absoluta de 57%, t½ de 10 horas; en el hígado es afectada por el citocromo P450 dando metabolitos inactivos, el transporte ligado a proteína ocupa el 70%, se distribuye a todos los tejidos e incluso ingresa a los macrófagos dada su gran liposolubilidad dando garantía de su actividad intracelular.

El mecanismo de acción es similar a los macrólidos, esto es, inhibiendo la síntesis ribosomal de proteínas mediante fijación a la subfracción 23S. La resistencia inicial presentada por Estreptococo pneumoniae se genera en mutación de la riboproteina L4.

Las reacciones adversas incluida colitis seudomembranosa por C. dificile, son las mismas que los macrólidos de segunda generación, aunque no se han reportado alteraciones auditivas que es el caso de eritromicina; sin embargo, puede agravar el cuadro clínico de miastenia gravis. Como es un fuerte inhibidor de la monoxigenasa citocromo P450, administrada conjuntamente con otras drogas que son afectadas por esta enzima, determina aumento de la concentración plasmática de la sustancia co-administrada.

Ha resultado electiva para tratar neumonía por neumococo adquirida en la comunidad, amigdalitis, bronquitis, otitis media, aunque el precio es alto. Suele darse en dosis de 800 mg por día, se vende con el nombre comercial de Ketek y se presenta en tabletas de 400 mg.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ABBOTT LABORATORIES.: Clarithromycin, a new generation macrolide for the 1990, 1989.

CHANG, H.R. and PECHERE, J.C.: In vitro effects of four macrolides on Toxoplasma gondii Antimicrob Agents Chemoth 32:524, 1988.

LUDDEN, T.M: Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics Clin Pharmacokin 10:63, 1985.

SIMÓN, C, STILLE, W., and PEREA, E.: Manual de Terapéutica antimicrobiana. Salvat. Edit Barcelona, 1987.

STEIBIGEL, N.H: Erythrormycin, lincomycin and clindamycin. In: Principies and Practice of Infections Diseases. 3rd ed. (Mandell and Douglas eds), John Willey and Sons Inc. New York pp 308, 1990.

VARIOS AUTORES. Azythromycin: The first azolide antimicrobial agent J of Antimicrob Chemother Vol 25 (Suppl A) Enero, 1990.

WAITES, K.B. et al.: In vitro susceptibilities of mycoplasmas and ureaplasmas to new macrolides and arylfluorquinolones. Antimicrob Agents Chemoth 32:1500, 1988.

WISE, R.: The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. Clinical Pharmocoki., netic, 11:470, 1986.

ZHANE1, GG., WALTERS, M. et al: The ketolides. A critical review. Drugs 62:1771, 2002.

CAPÍTULO 94

GLUCOPÉPTICOS, OXAZOLIDINONAS Y ESTREPTOGRAMINAS

Byron Núñez Freile.
Edgar Samaniego.

GLUCOPÉPTIDOS

Los glucopéptidos son antibióticos naturales, con estructuras químicas complejas, que se obtienen de los actinomicetos. La **vancomicina** fue aislada de la tierra de Borneo en 1955, del *Streptomyces orientalis*, en tanto que la teicoplanina se aisló del *Actinoplanes teicomyceticus*, en un suelo recogido de la India en 1978. La vancomicina fue usada clínicamente desde hace casi medio siglo, mas su uso se restringió debido al arribo de las penicilinas antiestafilocócicas, las que desplazaron en un principio la utilización de este antimicrobiano. Un nuevo glucopéptido con espectro similar al de vancomicina es **telavancin**.

Estructura química

Los glucopéptidos tienen como estructura básica un heptapéptido en el cual destacan dos azúcares: glucosa y vancosamina, dos unidades hidroxiclorotirosina y tres sistemas fenilglicina. Las diferencias químicas de la teicoplanina le confieren mayor liposolubilidad y por consiguiente mejor penetración tisular. Ver figura 94-1.

Mecanismo de acción

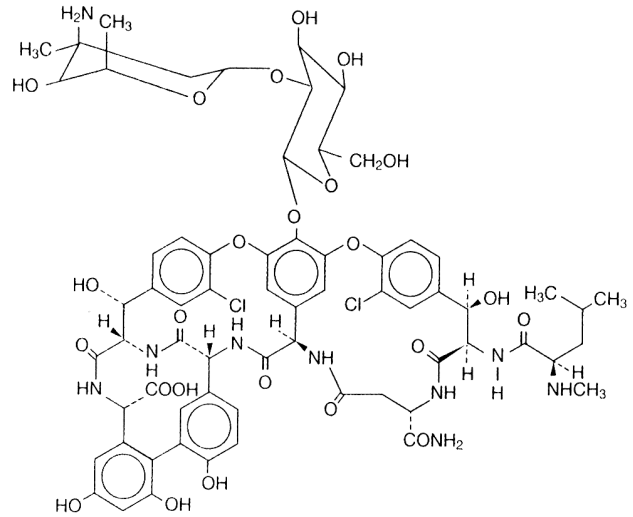
Los glucopéptidos son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la biosíntesis del mayor polímero estructural de la pared bacteriana, el péptidoglucano, fijándose a los péptidos que contienen D-alanil-D-alanina a nivel del extremo carboxílico libre del monómero mureina para inhibir la polimerización y evitar el crecimiento polimérico de la cadena. También se ha demostrado que alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhiben selectivamente la síntesis del RNA.(Capitulo 88)

Espectro antimicrobiano

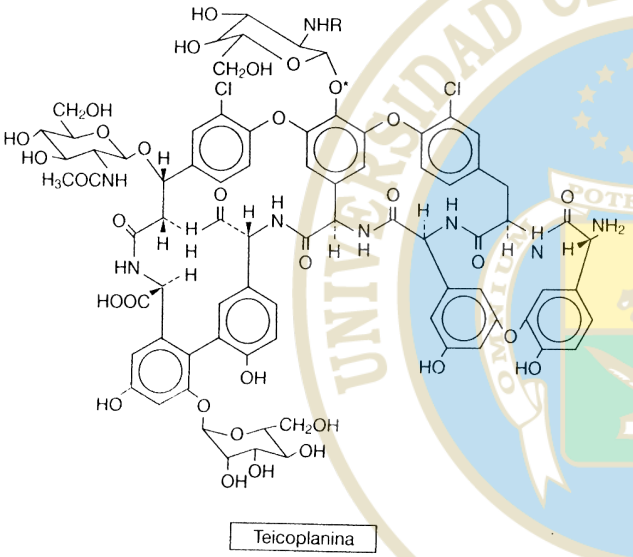
Tienen una actividad antibacteriana predominantemente en contra de cocos grampositivos como: *S. pyogenes, S. agalactiae, Enterococcus, S. pneumoniae, S. aureus, S. epidermidis, S. viridans, Peptococcus* y *Peptostreptococcus*. También se han reportado sensibles algunos bacilos grampositivos como: *Clostridium, histeria, Bacillus, Propionibacterium*.

Mecanismos de resistencia

No tienen actividad contra bacterias gramnegativas excepto *N. gonorrhoeae*. A pesar de que la resistencia a la vancomicina por la mayor parte de los



Vancomicina



Teicoplanina

94.1 Estructura vancomicina y teicoplanina

microorganismos grampositivos es rara, se ha visto un aumento importante de cepas de enterococos resistentes a vancomicina. (VRE). Se han descrito cuatro fenotipos de resistencia de VRE, van A, vanB, vanC y vanD. El fenotipo vanA determina la resistencia a vancomicina y teicoplanina; el vanB induce resistencia solo a vancomicina y no a teicoplanina; el vanC se asocia a bajo nivel de resistencia a vancomicina y susceptibilidad a teicoplanina y por último, el fenotipo vanD actúa de manera similar al vanB y ha sido observado solamente en algunas cepas de *E. faecium*. (Capitulo 87). En 1997 en Japón se reportaron cepas de estafilococos meticilino-resistentes con susceptibilidad disminuida a vancomicina definidos como *S. aureus* con resistencia intermedia a Vancomicina (VIRSA) con una CIM entre 8 y 16ug/mL. En el 2002 se reportaron las primeras cepas de *S. aureus* con alto nivel de resistencia a vancomicina (VRSA).

Farmacocinética

Tienen escasa absorción oral, por lo que la vancomicina se usa por vía enteral en pocas indicaciones; se pueden administrar por vía IV o IM . La vancomicina tiene baja fijación proteica en tanto que la teicoplanina la tiene muy alta. La vida media de vancomicina es pequeña y la de teicoplanina casi diez veces superior, lo que permite su administración en dosis única cada día. La vancomicina penetra de manera irregular en LCR cuando las meninges se hallan inflamadas. Los glucopéptidos tienen escaso metabolismo hepático acompañado de una predominante eliminación renal. (Tabla 94-I).

Farmacopatología

Al inicio de su comercialización la vancomicina fue llamada "lodo del Mississippi" debido a su alto grado de impurezas, las que motivaron su relativa toxicidad. Se ha reportado ocasionalmente nefro y ototoxicidad, riesgo mayor cuando se combina con un aminoglucósido. La infusión rápida de vancomicina en algunos pacientes determina la aparición de un rash en cara, cuello y tórax acompañado de hipotensión, este síndrome se ha denominado "el hombre rojo", por lo que en algunos casos se añaden antihistamínicos. Ocurre tromboflebitis en 13% de pacientes con accesos venosos periféricos. Leucopenia reversible dosis dependiente.

Interacciones medicamentosas

Cuando se administra vancomicina oral, debe evitarse su administración con colestiramina, ya que esta se liga a los glucopéptidos y los inactiva; por vía oral además disminuyen la absorción de digoxina. Los glucopéptidos tienen un efecto sinérgico contra los estafilococos cuando se combinan con aminoglucósidos, rifampicina, fosfomicina, ácido fusídico o cotrimoxazol. En combinación con aminoglucósidos se ha evidenciado sinergia contra estreptococos y enterococos.

Contraindicaciones. Se contraindica en alergias a los glucopéptidos.

Usos clínicos

Los glucopéptidos son antibióticos muy selectivos que deben ser prescritos ante evidencia microbiológica confirmada de gérmenes sensibles, con cultivo y antibiograma, o en casos de infecciones graves que amenacen la vida del enfermo. Sus indicaciones son:

TABLA 94 - I

CARACTERES CINÉTICOS DE ANTIMICROBIANOS DE VARIOS GRUPOS QUÍMICOS

ANTIMICROBIANO	BIODISPONI-BILIDAD	t ½ horas	UNION A PROT. %	VOL. DISTRIB L/ Kg	ELIMINA-CIÓN
Vancomicina		6	10-50	0.6	Renal 90%
Teicoplanina		+70	90	1.5	Renal 80%
Quinupristina / dalfopristina		3/1.0	30/60	1.3	Fecal 75%
Linezolid	100	5	30	1.0	Renal 80%

1. Infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina. En especial en sepsis, endocarditis, neumonía, celulitis etc. Se recomienda combinarla a rifampicina o aminoglucósidos.

2. Infecciones por *S. epidermidis* resistentes a meticilina. En infecciones asociadas a prótesis o implantes como válvulas cardíacas, tubos de derivación ventricular, catéteres intraperitoneales o intravasculares. Se recomienda a la vez, el retiro del material protésico.

3. Infecciones por *S. pneumonieae* resistente a la penicilina. En neumonía y en meningitis, tomando en cuenta la deficiente penetración de vancomicina en LCR.

4. Infecciones por *C. difficile*. En casos de diarrea, enterocolitis o colitis pseudomembranosa, se recomienda la formulación oral de vancomicina.

5. Infecciones en neutropénicos. En las que se sospecha la presencia de gérmenes grampositivos resistentes.

6. En infecciones por *Streptococcus o Enterococcus* resistentes a β-lactámicos en pacientes alérgicos a la penicilina.

7. Como terapia empírica en infecciones graves y severas en las que se presuma la presencia de gérmenes grampositivos multirresistentes.

Dosis, preparados y vías de administración

Vacomicina se recomienda administrarla por la ruta IV, y últimamente se ha descubierto que la perfusión continua alcanza niveles más altos y más estables en sangre. Teicoplanina se puede administrar también por vía IM diaria. Sólo vancomicina presenta una formulación oral. Ver tabla 94-II.

OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas son una nueva clase de antibióticos sintéticos, por lo que al no ser de origen natural no se han desarrollado genes de resistencia. Los laboratorios Dupont desarrollaron estos antibióticos a partir de moléculas inhibidoras de la monoaminoxidasa, en las que se vio un efecto antimicrobiano, y de las que se han obtenido el **linezolid** y el **eperezolid**.

Mecanismo de acción

Las oxazolidinonas son inhibidores de la síntesis proteica ribosomal, y a la inversa de otros antibióticos con igual mecanismo de acción, estos antibióticos impiden la formación del complejo de iniciación 50S, que es el primer paso mediante el cual las bacterias ensamblan los ribosomas a partir de sus subunidades disociadas. Linezolid se liga al sitio 23S rRNA del ribosoma cercano al lugar donde actúan cloranfenicol, clindamicina y lincomicina. Por su mecanismo de acción particular, el linezolid no tiene resistencia cruzada con estos tres antibióticos. La actividad in vitro del linezolid es considerada como bacteriostática, a la inversa de otros antibióticos con similar mecanismo de acción de tipo bactericida.

Espectro antimicrobiano

Su espectro incluye a los cocos grampositivos como *S. aureus* meticilino-sensible y *S. aureus* meticilino-resistente; *S. pneumonieae* sensible y resistente a penicilina, enterococos sensibles y resistentes a la ampicilina. Frente a los estreptococos es bactericida, en tanto que es bacteriostático frente a estafilococos y enterococos.

Mecanismo de resistencia

Se ha visto que es difícil inducir la resistencia al linezolid in vitro. Sin embargo *S. aureus, E. faecalis* y

E. faecium han desarrollado mutaciones específicas del gen que codifica el sitio 23S rRNA. Las bacterias grampositivas desarrollan resistencia a las oxazolidinonas, cambiando el objetivo ribosomal del antibiótico, en tanto que la resistencia por parte de las bacterias gramnegativas, se explica por un mecanismo de eflujo. La resistencia ha emergido durante tratamientos de tipo prolongado, focos de infección no drenados o persistencia de catéteres. Los puntos de corte de sensibilidad para enterococos, estafilococos y neumococos es < de 2, 4 y 2 ug/mL respectivamente.

Farmacocinética

Linezolid es uno de los pocos antibióticos de amplio espectro que tienen una excelente absorción oral sin ser afectado por los alimentos, luego de su ingesta oral, llega a su pico máximo de biodisponibilidad aproximadamente a las dos horas. Su metabolismo es hepático y no interfiere con el sistema del Citocromo P-450. Se elimina por el riñón. (Tabla 94-I)

El linezolid desencadena diarreas, náusea, vómito, cefalea, isomnio, se contraindica en casos de hipersensibilidad a la sustancia. Casos esporádicos de mielosupresión, acidosis láctica y neuropatía óptica periférica con uso prolongado.

Usos clínicos

Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* vancomicin-resistente (VREF); neumonía nosocomial causada por *S. pneumoniae* o *S. aureus* meticilino sensible o meticilino resistente. Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por estafilococos o *S. pyogenes,* y neumonía adquirida en la comunidad causada por *S. pneumoniae* o *S aureus*. Osteomielitis o artritis séptica causada por *S. aureus* meticilino resistente.

Cabe mencionar, que linezolid es una excelente alternativa de tratamiento secuencial ambulatorio por vía oral, para todas aquellas infecciones causadas por *S. aureus,* que justifican un tratamiento prolongado y que por razones de costo hospitalario podría realizarse de manera ambulatoria.

Interacciones medicamentosas

Al ser el linezolid un derivado de la monoaminooxidasa, interactúa con fármacos adrenérgicos y serotonérgicos que inhiben esta enzima. Al combinarse con adrenérgicos como adrenalina, dopamina o epinefrina, las dosis de éstos deben ser reducidas. Se recomienda no combinar al linezolid con clindamicina, lincomicina o cloranfenicol ya que puede existir competencia en el sitio de fijación ribosomal.

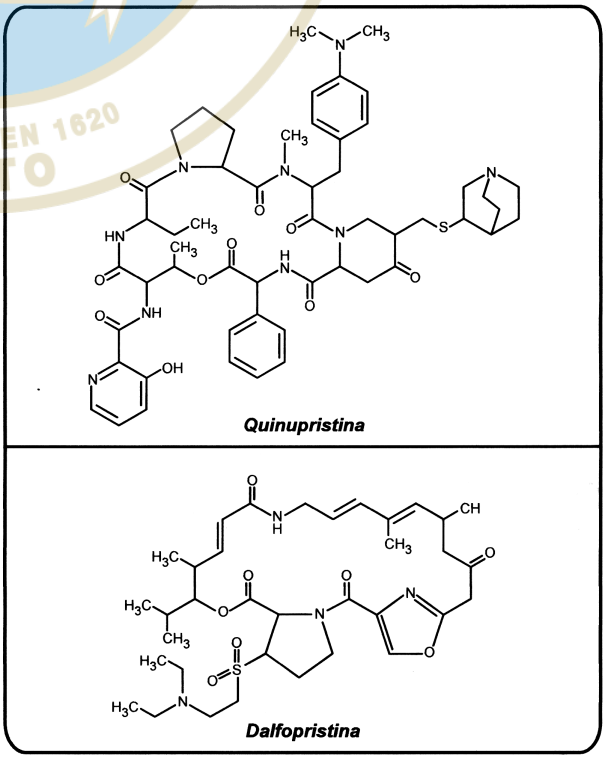
Dosis, preparados y vías de administración. (Tabla 94-II)

ESTREPTOGRAMINAS

Las estreptograminas son antibióticos naturales derivados de *Streptomyces pristinaspiralis*. Su primer derivado fue la **pristinamicina** que ha sido usada como formulación oral para infecciones por S aureus, debido a su escasa solubilidad. Las pristinamicinas contienen dos subunidades macrolactonas la IA y la HA, que pertenecen a las estreptograminas B y A respectivamente. De estas moléculas se han desarrollado dos derivados sintéticos solubles en agua, la **quinupristina** y la **dalfopristina**.

Estructura química

El único fármaco comercializado de las estreptograminas se halla conformado por la combinación de quinupristina y de dalfopristina, que son derivados semisintéticos de la pristinamicina. Se combinan en una proporción de 30:70 para quinupristina y dalfopristina respectivamente, con lo que se ha podido crear una formulación intravenosa. Ver figura 94-2.



94.2 Estructura química de quinupristina/dalfopristina

TABLA 94 - II

DOSIS DE ANTIMICROBIANOS DE DIFERENTES GRUPOS QUÍMICOS

ANTIBIÓTICO	DOSIS	PRESENTACIÓN
Quinupristina / dalfopristina (Synercid)	IV o IM: 500mg c/8-12 h	Frascos 500 mg. 350 Quinp /150 Dalf Frascos 600 mg. 180/420
Vancomicina (Vancocina)	IV: 1 g c/12 h Oral : 125 mg c/6 h	Frascos 0.5- 1 g Cap.125 mg
Teicoplanina	IV o IM: Inicial 400mg c/12 h Mantenim.400mg c/24 h	Frascos 200 y 400 mg
Linezolid (Zyvox)	IV u O: 400-600 mg c/12 h	Frascos 200 y 400 mg Comprim. 400 y 600mg Susp. Oral 100mg/5ml
Retapamulin (Altabax)	Local: capa delgada zona afectada 1 c/12 horas	Tubos ungüento 10,15,30g 10g / c g de ungüento

Mecanismo de acción

Las estreptograminas actúan de manera similar a los macrólidos o las lincosamidas, ya que se ligan a la unidad 50S del ribosoma inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Quinupristina/dalfopristina actúan produciendo constricción del canal de extrucción del ribosoma bacteriano, lo que impide que los polipéptidos producidos por el mismo, puedan ser liberados. A pesar de que estos antibióticos son bacteriostáticos de manera aislada, cuando se hallan combinados actúan como bactericidas, pues quinupristina inhibe la fase temprana de la síntesis proteica y dalfopristina la fase tardía. Son más potentes y mantienen su acción antimicrobiana aún si las bacterias son resistentes a uno de sus componentes. Este sinergismo se explica por el cambio conformacional que sufre el ribosoma microbiano luego de su fijación con la dalfoprístina.

Mecanismo de resistencia

El mecanismo más importante de resistencia en contra de las estreptograminas, opera por acción de los genes erm (erythromycin resistance metilase) al que se lo denomina MLSB (Macrólido, Lincosamina, Estreptogramina B). Estos genes codifican la producción de una enzima que disminuye el grado de fijación de la eritromicina, la clindamicina y las estreptograminas del grupo B. Por suerte este mecanismo de resistencia no se transmite para las estreptograminas del grupo A, por lo que la combinación quinupristina/dalfopristina permite mantener la sensibilidad al antibiótico a pesar de existir resistencia a uno de sus componentes. También se ha descrito resistencia por bombas de eflujo y por modificación enzimática. Los bacilos gramnegativos son resistentes a las estreptograminas de manera natural, debido a la impermeabilidad de la membrana externa.

Espectro antimicrobiano

El espectro antimicrobiano más importante de las estreptograminas es contra las cepas de Enterococcus faecium resistentes a vancomicina. No es activo contra Enterococcus faecalis. Es activo en contra S. aureus y S. epidermidis sensibles y resistentes a meticilina, S. pyogenes, S. pneumonieae sensibles y resistente a penicilina, C. jekeium ,y S. agalactiae. Los gérmenes gramnegativos como H. Influenzae, N. meningitidis, M.catarrhalis, Legionella spp, M.pneumonieae y Chlamydia spp son también sensibles. De la misma manera es activo contra algunos anaerobios como Bacteroides, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium, Actinomyces, y Peptostreptococcus.

Farmacocinética

Las estreptograminas no se absorben por vía oral, tienen un mejor volumen de distribución que los beta-lactámicos. Poseen la particularidad de tener una excreción fecal importante.

Farmacopatología

Flebitis en 5%, artralgias 2%. Aumento de la bilirrubina indirecta.

Usos clínicos

Se recomienda la combinación quinupristina/dalfopristina en: neumonía comunitaria, neumonía nosocomial, bacteriemia, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, infecciones en prótesis articulares o material de osteosíntesis y fundamentalmente en infecciones causadas por microorganismos multiresistentes como *E. faecium* resistente a vancomici-na, y *S. aureus* resistente a meticilina.

Contraindicaciones

Alergia a los derivados de la pristinamicina.

Interacciones medicamentosas

Puede ser sinérgica la asociación con rifampicina, doxiciclina, vancomicina, gentamicina o ciprofloxacino. Al inhibir el CYP3A4 puede aumentar la concentración sérica de amlodipino, nifedipino, verapamilo, estatinas, diazepam, midazolam, astemizol, terfenadina, carbamacepina, quinidina, metilprednisolona, cisaprida, tacrolimus y ciclosporina.

Dosis, preparados y vías de administración. (Tabla 94-II).

PLEUROMUTILINAS

Son sustancias que se obtienen en forma natural mediante procesamiento del Clitopilus passe Ckerianus. Un derivado semisintético es **Retapulmin** (Altabax) que trabaja como basteriostático o bactericida según la concentración de sustancia activa en el lugar de aplicación. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica de bacterias sensibles uniéndose al sitio P de la fracción 50S del ribosoma e inhabilitando a la enzima peptidil transferasa. Solamente se expende en preparaciones para aplicación local y por ello la exposición sistémica del antibacteriano es muy baja, lo poco que se traslada a sangre se transporta en unión a proteínas en 94% y es rápidamente metabolizado en hígado con intervención del sistema monooxigenasa CYP3A4. La resistencia que hasta el momento es escasa, se produce por mutación de la proteína L3 del ribosoma que implica alteración del mecanismo de eflujo. Retapulmin está indicado en el tratamiento tópico de impético debido a S. aureus o S. piógenes para lo cual debe aplicarse una capa delgada en la zona afectada, dos veces diariamente. La única incomodidad puede ser una zona de irritación en el sitio anexo de la aplicación que desaparece con la suspensión del fármaco. Se presenta en tubos de 10, 15 y 30 gramos de ungüento que contienen 10 gramos de antimicrobiano en cada gramo de ungüento.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

British Medical Association. British National Formulary. 2004. Norfolk UK. Ed. Page Brous. 2004.

Cunha B. Abtimicrobial Drugs Summaries Antibiotical Esseentials. 7th Edition Physician Press. Massachusets 401, 2008.

Diekema D., Jones R. Oxazolidinone antibiotics. Lancet 2001;358:1975-82

Donowitz G. Oxazolidinonas. En Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. 6ta edición. Bs. Aires.Ed. Panamericana. 2005:417-435.

Fekety R. Vancomicina, teicoplanina y estreptograminas: quinupristina y dalfopristina. En Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. 5ta edición. Bs. Aires.Ed. Panamericana. 2002: 475-482.

Gilbert D., Moellering R., Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 39th Edition. Hyde Park VT. Ed Antimicrobial Therapy Inc. 2009.

Granizo E. Otros antibióticos: Polimixinas, bacitracina, novobiocina, vancomicina, teicoplanina, fosfomicina. En: Samaniego Edgar. Fundamentos de Farmacología Médica. Quito. Editorial Universidad Central. 1999; 1263-1269.

Jáuregui L. Glicopéptidos. En Jáuregui Luis. Antimicrobianos: Uso terapéutico en Infectología Clínica. La Paz. Plural Editores. 2002; 241-251.

Jáuregui L. Oxazolidinonas. En Jáuregui Luis. Antimicrobianos: Uso terapéutico en Infectología Clínica. La Paz. Plural Editores.2002; 395-401.

Lasky T., Sivaratnan K. Estreptograminas. En Jáuregui Luis. Antimicrobianos: Uso terapéutico en Infectología Clínica. La Paz. Plural Editores. 2002; 213-227.

Mensa J., Gatell J.M., Jiménez de Anta M., Prats G. Guía Antimicrobiana 2004. 18va Edición. Barcelona. MASSON.2008

Meyers B. Antimicrobial Therapy Guide. 17th Edition. Newtown. Ed Antimicrobial Prescribing INC. 2005.

Moellering R. Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial. Annals of Internal Medicine 2003; 138: 135-142.

CAPÍTULO 95

INHIBIDORES DE GIRASA: QUINOLONAS

Edgar Samaniego Rojas.

INTRODUCCIÓN

Se trata de un grupo de antimicrobianos de síntesis que tienen en común una capacidad peculiar y única de afectar la vida de las bacterias. Su historia se inicia en 1962, año en el que Lescher realizando ensayos de purificación de cloroquina obtuvo la 7-cloroquinolina y la encontró con cierta actividad antibacteriana, de esta última se obtuvo por primera vez el ácido nalidíxico, sintetizado al azar y con propiedades antibacterianas más amplias y potentes que la sustancia matriz. Pero el ácido nalidíxico desarrollaba rápidamente resistencia y sólo presentó espectro reducido, por lo cual el uso clínico rápidamente se fue restringiendo.

A esta primera quinolona le siguieron el ácido oxolínico, el pipemídico y la cinoxacina, que no se tradujeron en adelantos importantes frente a su precursor. En la década del 80 se buscó afanosamente una cefalosporina de tercera generación o un aminoglicósido que pudiera administrarse por vía oral sin conseguirlo, pero el advenimiento de las 4-fluorquinolonas con la norfloxacina a la cabeza, introdujeron importantes avances en la terapia antiinfecciosa, por vía oral; en efecto, las flúorquinolonas presentaban un espectro más amplio en relación a sus congéneres de primera generación, eran activas incluso contra gérmenes resistentes a aminoglicósidos y productores de betalactamasa y el desarrollo de resistencia bacteriana crecía en forma demasiado lenta.

Se consideran los siguientes grupos:

a) Quinolonas de primera generación:
- Acido nalidíxico
- Acido pipemídico
- Cinoxacina
- Acido oxolínico
- Acido piromídico.

b) De segunda generación, quinolonas fluoradas.

- Amifloxacina
- Ciprofloxacina
- Difloxacina
- Enoxacina
- Fleroxacina
- Floxacina
- Gemifloxacina
- Levofloxacina
- Lomefloxacina
- Norfloxacina
- Ofloxacina
- Pefloxacina

- Pirfloxacina
- Rufloxacina
- Temafloxacina.

Tercera generación:

- Gatifloxacina
- Grepafloxacina
- Esparfloxacina
- Trovafloxacina

d) Cuarta generación:

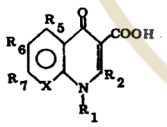
- Clinafloxacina
- Moxifloxacina
- Sitafloxacina.

Estructura química

La estructura básica de las quinolonas es la presencia de un ácido carboxílico en posición 3 con átomos de oxígeno a su alrededor. (Fig. 95.1). La presencia de un radical piperazil en posición 7 confiere a la molécula actividad contra Pseudomonas y la presencia de F en posición 6, aumenta tanto la actividad antibacteriana como el espectro de acción.

Espectro antibacteriano

Las quinolonas de **primera generación** y específicamente el ácido nalidíxico tienen un espectro reducido que se limita a las bacterias aeróbicas gramnegativas: E. coli, Klebsiella, Enterobacter y Proteus, y a pesar de que el ácido oxolínico y la cinoxacina son 4-6 veces más potentes que el ácido nalidíxico, quedaron confinados para tratar infecciones de vías urinarias. Ni la Pseudomona aeruginosa ni los gérmenes gram positivos son afectados por este grupo de antimicrobianos.



QUINOLONA	R_2	R_6	R_7	X
Acido Nalidíxico	C_2H_5	—	CH_3	N
Acido Oxolínico	—		—	CH
Acido pipemídico	—	N		N
Ciprofloxacina		F		CH
Enoxacina	C_2H_5	F		N
Fleroxacina	—	F		CH
Norfloxacina	C_2H_5	F		CH
Ofloxacina		F		CH
Pefloxacina	C_2H_5	F		CH

95.1 Estructura química de 4-quinolonas

Las quinolonas de **segunda generación** y en general las fluorinadas tienen un espectro más amplio de actividad, son rápidamente bactericidas, bastan 19 minutos para que las bacterias mueran bajo la acción de ciprofloxacina o 52 para norfloxacina, en tanto ácido nalidíxico requiere de cerca de 90 minutos para cumplir la misma acción. A más de las bacterias afectadas por las quinolonas de primera generación, estas actúan contra Salmonella, Shigella, Neiseria, H. influenza, Legionella, Branhamanella catarralis, Gardnerella vaginalis, Vibrio cholerae, Campylobacter jejuni e incluso Pseudomona aeruginosa. Naturalmente el nivel de sensibilidad de estos gérmenes varía para cada uno de los antimicrobianos según se observa en la tabla 95-I.

Las 4-fluorquinolonas, a diferencia de las de primera generación ofrecen actividad contra bacterias aerobias grampositivas incluyendo cepas productoras de betalactamasa y S. aureus meticilino resistente, pero ninguna actúa contra estreptococos con la efectividad que lo hacen penicilinas y cefalosporinas.

Contra gérmenes anaerobios, estas sustancias tienen débil actividad y requieren concentraciones muy altas que limitan su utilidad, ciprofloxacina puede ser útil contra Bacteroides fragilis y lo mismo ofloxacina, pero el nivel de sensibilidad es mayor en caso de Bacteroides ureolyticus. Las quinolonas de **tercera** y **cuarta generación**: trovafloxacina, gatifloxacina, sitafloxacina, tienen mayor actividad y amplian su espectro sobre gérmenes anaerobios.

A concentraciones 1-4 veces la inhibitoria mínima ejercen actividad bactericida, tienen efecto postantibiótico de 3-6 horas sobre estafilococos, entero-bacterias y P. aeruginosa; sin embargo, precisa conocer que los estudios in vitro revelaron una curva bifásica sobre el crecimiento bacteriano; en efecto, las concentraciones más bajas de quinolonas actúan como bacteriostátieas pero las concentraciones altas son progresivamente bactericidas; sin embargo, al suspenderlas, las nuevas concentraciones se muestran cada vez menos bactericidas; finalmente, si se aumenta aún más la concentración, el efecto bactericida vuelve a aumentar. Se considera que esta conducta obedece a que a una determinada concentración, la acción bacteriostática impide ia síntesis de una prote-

TABLA 95 - I
Actividad in vitro de 4-quinolonas contra distintos tipos de gérmenes**

GERMENES	A. NALIDIXICO		CIPROFLOXAC		NORFLOXAC		OFLOXACIN		ENOXACINA	
	CMI_{90}	%	CMI_{90}	%	CMI_{90}	%	CMI_{90}	%	CMI_{90}	%
AEROBIOS GRAMNEGATIVOS										
Acinetobacter	8	100	0.5	100	8	82	0.25	100	2	90
Aeromonas	0.12	100	0.004	100	0.016	100	0.016	100	0.03	100
Campylobacter jejuni	ND		0.62	100	1.25	90	1.25	90	1.25	50
Branhamella catarralis	8	100	0.03	100	0.25	100	0.12	100	0.25	100
Haemofilus influenzae	4	100	0.016	100	0.12	100	0.03	100	0.12	100
Gardenerella vaginalis	512	0	2	100	16	0	2	100	16	0
Neisseria gonorrhoeae	2	100	0.004	100	0.06	100	0.016	100	0.06	100
Pseudomona aeruginosa	>510	0	0.5	100	2	94	4	82	2	100
E. coli	8	100	0.03	100	0.125	100	0.125	100	0.5	100
K. pneumoniae	8	100	0.125	100	0.25	100	0.25	100	0.5	100
Shigella spp.	4	100	0.03	100	0.06	100	0.125	100	0.125	100
Salmonella spp.	8	50	0.015	100	0.125	100	0.125	100	0.25	80
Proteus micabilis	16	90	0.06	100	0.25	100	0.25	100	0.5	70
AEROBIOS GRAM POSITIVOS										
Estafilococus aureus	64	0	0.5	100	2	90	0.5	100	2	100
Estafilococus c. negat.	128	0	0.5	100	1	100	0.5	100	1	100
Estreptococus pneumon.	512	0	2	100	16	0	2	100	16	0
Estreptococus B. hemol.	512	0	1	97	4	85	2	97	16	0
Enterococus	512	0	2	96	8	20	4	88	8	12
GERMENES ANAEROBIOS										
Bacteroides fragilis	512	0	16	23	128	0	8	48	32	0
Fusobacterias	512	0	4	80	16	0	4	70	32	0
Peptococos	512	0	2	95	8	45	4	50	8	30
Clostridio	512	40	32	40	128	40	32	40	32	28
Pepto estreptococo	512	0	2	90	8	45	4	50	8	30

CMI_{90}: Datos consignados en mcg/ml.
%: porcentaje de inhibición con 2 mg/litro
*: inhibición con 16 mg/litro
ND: No disponible
**: Datos tomados de varios autores.

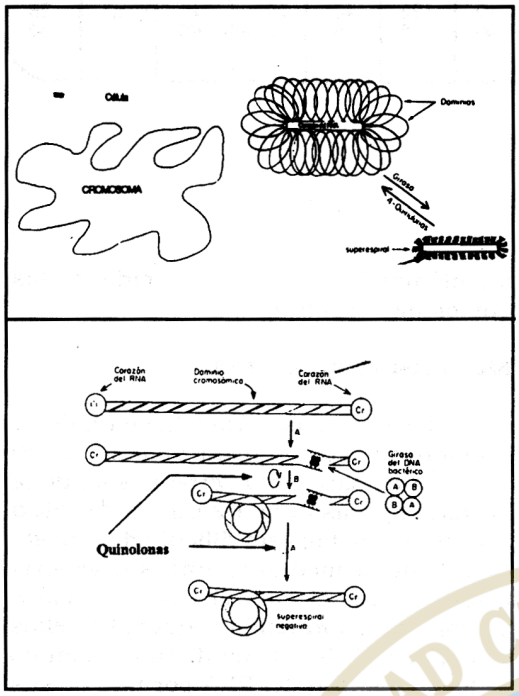
ína que participa en la acción bactericida, en efecto, si previamente se inhibe la síntesis de proteínas (por ejemplo administrando rifampicina) la acción bactericida de las quinolonas disminuye.

Mecanismo de acción

En las bacterias el DNA tiene un dable filamento y su longitud alcanza 1300 um., sin embargo, el cuerpo mismo de la bacteria apenas llega a 2 um. de longitud y 1 um de ancho; esta dificultad topológica se allana mediante una sui géneris acrobacia que ejecuta el DNA para la transcripción y consiste en enrollarse formando pequeñas vueltas o "dominios", 65 en total, cada dominio se fija al corazón del RNA por uno de sus segmentos en 65 lugares independientes. Pero los dominios requieren un acondicionamiento adicional, deben reducirse para minimizar su volumen y lo hacen formando estructuras compactas que se designan "supergiros", mediante el concurso de ATP. de modo que al término del proceso, el DNA describe una superespiral y adquiere la estructura de filamento único. Para que cada dominio se fije al corazón del RNA, debe intervenir una enzima realizando incisiones en cada una de las cuales se siembra un supergiro y la misma enzima que ha enrollado al DNA y ha realizado la incisión debe sellar la unión, esta enzima es la girasa del DNA o topoisomerasa II. Estos procesos dirigidos por la **girasa del DNA,** son fundamentales en los mecanismos de replicación y transcripción de operones y recombinación del DNA. (Fig. 95.2).

La girasa del DNA está constituida por 4 subunidades 2A y 2B, codificadas por sus respectivos genes: gyrA y gyrB; las subunidades A son las encargadas de producir las incisiones o melladuras en el corazón del RNA, en cambio las subunidades B son responsables de la enrolladura de los filamentos hasta integrar la superespiral, de nuevo intervienen las A para insertar los resortes y tapar o "sellar" las incisiones. En los gérmenes gram negativos actúa la topoisomerasa II y en los gram negativos la IV.

Las quinolonas afectan tanto a las subunidades A como B de la girasa del DNA, de modo que bajo su presencia varias roturas (incisiones) del filamento quedan sin repararse y algunos supergiros no se reducen de volumen o no se insertan al corazón del RNA; el resultado de la interferencia es que el DNA pierde su forma superenrollada, aumentando de volumen o no se insertan al corazón del RNA, creando una gran necesidad de espacio intracelular; clínicamente se traduce por elongación anormal de las bacterias primero



95.2 Sinopsis esquemática para explicar el mecanismo de acción de las quinolonas. Basado en el diagrama de J.T. Smith, 1986.

y muerte celular después. La girasa del DNA bacteriana es 1.000 veces más sensible a la acción inhibidora de quinolonas que las topoisomerasas de células de mamífero.

Pero las quinolonas también inhiben la topoisomerasa II que participa en el enrollamiento del DNA, de células neoplásticas sólo que requieren concentraciones más altas y la síntesis de derivados específicos para inhibirla, abre expectativas de carácter antitumoral.

Resistencia bacteriana

Si bien hay muchos trabajos que muestran in vitro la selección de variantes bacterianas con reducida suceptibilidad a las quinolonas, desde el punto de vista clínico, la frecuencia de aparición de resistencia espontánea, especialmente a las quinolonas fluorinadas ha sido relativamente baja, en efecto, la frecuencia de mutación se expresa en el orden de 107 a 108 hasta el momento.

En la aparición de resistencia a las quinolonas, parece que los plasmidios no son la forma escogida por las bacterias y quizá por ello, no ha aparecido resistencia a estas sustancias con la celeridad que ocurrió en el caso de cloranfenicol o betalactámicos, queda de consiguiente el otro mecanismo: la mutación cromosómica espontánea, estos cambios mutacionales afectan a la subunidad A de la girasa del DNA y también a la subunidad B por un cambio del segmento llamado nal-31 controlada por genes gyr. La bacteria mutante, presenta cambios conformacionales en ciertas proteínas de la membrana exterior y alteraciones en la conformación de las porinas especialmente de la porina llamada ompF, ello dificulta la permeabilidad de la pared celular a la difusión de las quinolonas, sobre todo en gérmenes como Klebsiella, Pseudomona, Enterobacter; y como este trastorno se observa para otras sustancias, la alteración conformacional de ompF da resistencia cruzada con tetraciclinas, cloranfenicol, betalactámicos y aminoglucósidos; y por cierto entre una quinolona y las demás.

Farmacocinética

Absorción: Las quinolonas se absorben rápidamente por vía digestiva aunque la presencia de alimentos retarda la absorción, las concentraciones plasmáticas más altas se alcanzan entre 1-2 horas aunque los niveles plasmáticos son dosis dependientes, después de administrar 500 mg la ofloxacina o fleroxacina alcanzan los niveles más altos entre todas las quinolonas y el ácido nalidíxico las más bajas (tabla 95-II), desde luego las concentraciones plasmáticas de las quinolonas no necesariamente expresan efectividad clínica, tanto porque las CIM varían para cada una de ellas, cuanto porque la capacidad de penetración tisular y la presencia de metabolitos bioactivos es característica peculiar de cada sustancia. (Tabla 95-II)

Distribución: Las quinolonas pasan desde sangre a diversidad de tejidos y fluidos corporales, generalmente por difusión pasiva y en función de su cociente de liposolubilidad, penetran incluso al interior de las células dando concentraciones que pueden ser 4-7 veces superiores a las séricas, para ciprofloxacina y norfloxacina en hígado, riñón, y bilis las concentraciones son hasta 10 veces superiores a las plasmáticas. Varios fluidos están enriquecidos con la presencia de quinolonas especialmente las fluorinadas: saliva, lágrimas, secreción bronquial, semen plasma seminal, humor acuoso, siendo de preferencia ciprofloxacina la de más fácil penetración. Atraviesan la placenta y se eliminan parcialmente por la leche, razón que obliga a evitarlas en embarazo y lactancia.

Metabolismo: El hígado afecta a las quinolonas en grado variable, mientras el ácido nalidíxico es metabolizado en 95%, aunque parte se convierte en un metabolito activo, ofloxacina lo es en 10% y ciprofloxacina en 40%. La vía preferente de inactivación es la glucurono conjugación, pero varios de los metabolitos presentan actividad antibacteriana; otra vía es la oxidación por intermedio del sistema citocromo P-450.

TABLA 95 - II
Propiedades farmacocinéticas de las quinolonas

QUINOLONA	UNION PROT. (%)	BIODISPO-NIBILIDAD (%)	t1/2 (h)	EXCRECION % activo
Acido Nalidíxico	90	---	15	5
Ciprofloxacina	35	85	4	30-60
Enoxacina	43	90	5	50
Fleroxacina	23	96	10	60-70
Norfloxacina	15	80	4	30
Ofloxacina	20	90	3-7	70-85
Pefloxacina	25	83	10-15	5

Eliminación: Se realiza fundamentalmente por vía renal y en orden no preferencial por heces; en riñon se filtran por glomérulo pero también se secreta por los túbulos de modo que es posible interferiría mediante el probenecid, excepto la fleroxacina que no es secretada. A través de la bilis se elimina en concentraciones variables según el tipo de quinolona, por ejemplo ciprofloxacina alcanza el 1% que sin embargo, en condiciones de estado estable supera las correspondientes del plasma, puede producirse circulación enterohepática, sin embargo la demostración sensu-estrictu del accidente no siempre es factible.

En casos de insuficiencia renal, la vida media de aquellas quinolonas como ofloxacina que apenas se metaboliza 5% y casi en su totalidad sale por orina, se prolonga hasta cercarle 50 horas, pero otras como ciprofloxacina que tienen una tasa más alta de inactivación hepática y escape por heces (15%) aun en caso de anuria la vida media sólo se duplica. De consiguiente, para ofloxacina la dosificación en casos de insuficiencia renal se hará ajustándola a las cifras de creatinina, en tanto para cipro o norfloxacina la dosificación cuando más, debe prolongar los intervalos de administración.

Farmacopatología

De modo general se trata de antimicrobianos de fácil administración, bien tolerados que no registran riesgos de importancia. Los trastornos más frecuentes son náusea, dolor de cabeza, mareos que suelen ser transitorios y de ningún modo impiden continuar el tratamiento. Como efectos esporádicos se cuentan: dolor abdominal de baja intensidad, dispepsia, estreñimiento, temblores, flatulencia, desasociego, algunas molestias nerviosas; solo en casos excepcionales se han reportado insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial o nefritis no específica. Las dosis altas en animales registran cambios degenerativos en articulaciones, tendinitis especialmente en el Aquiles, cataratas subcapsulares, cambios morfológicos en retina. Con algunas quinolonas se han reportado: visión borrosa, diplopía, anomalías en la percepción de los olores; esparfloxacina y grepafloxacina incrementan el espacio QT en el ECG, en niños pueden haber artralgias y edema articular, debido a daño cartilaginoso. (Tabla 95-III).

Interacciones medicamentosas

No son numerosas. La administración conjunta con antiácidos retarda y disminuye la absorción, Igual ocurre con los anticolinérgicos. Varias quinolonas inhiben el metabolismo de teofilina de modo que, la acumulación de la xantina y reacciones tóxicas por ello, pueden ocurrir. El ácido nalidíxico puede desplazar a los anticoagulantes orales de la ligadura a proteínas y aumentar la concentración libre del anticoagulante.

Usos clínicos

1. **Infecciones de las vías urinarias.-** La gran actividad de estos fármacos contra casi todos los patógenos que colonizan las vías urinarias, la facilidad de administrárselos por vía oral, las elevadas concentraciones que alcanzan en orina, convierten a las quinolonas en sustancias útiles para tratar infecciones ubicadas en este sector anatómico; sin embargo, el tratamiento debe iniciarse con antimicrobianos menos costosos, sobre todo al tratarse de infecciones agudas no complicadas. Para trastornos complica-

TABLA 95 - III
Porcentaje de reacciones adversas probables o posibles debidas a ciprofloxacina

	EUROPA-USA n= 1693	JAPON n= 2578	USA n= 1241
Total de reacciones Total pac. afectados	8.0 6.5	3.6 3.0	22.5 13.4
Gastrointestinal náusea diarrea dolor/dispepsia	4.5 2.1 1.4 0.6	2.1	8.1 3.0 2.0
Sistema nervioso vértigo cefalea	1.1 0.6 0.4	0.4	4.4
Piel (alergia) rash prurito	1.0 0.6 0.4	0.4	1.9 0.7

Con datos de P. Ball.: J. Antimicrob, Chemoth. Vol. 18 (suppl D): 188, 1986.

dos, infecciones nosocomiales, infecciones de vías urinarias superiores, infecciones crónicas o producidas por gérmenes resistentes a betalactámicos, pueden preferirse las quinolonas. Las prostatitis no ceden satisfactoriamente a estas sustancias pero el chancro blando es más susceptible.

2. **Infecciones respiratorias.-** Las quinolonas son una alternativa válida para tratar neumonías nosocomiales, por aspiración o adquiridas en la comunidad, que suelen ser resistentes a otros antibióticos. Si el agente etiológico es H. influenza o B. catarralis, o bien otros gérmenes que no responden a ampicilina o eritromiciná, estas sustancias son útiles. En el tratamiento de la fibrosis quística la ciprofloxacina ha sido tan eficaz como otros antibióticos parenterales.

   El buen grado de penetración desde suero hasta tejido bronquial, esputo, secreciones de senos maxilares y frontales, favorecen el uso de quinolonas en estas afecciones, pero no hay experiencias válidas ni satisfactorias con el uso de norfloxacina, por lo que ella no está aconsejada administrársela en estos casos.

3. **Infecciones gastrointestinales.-** La extensa gama de bacterias entéricas patógenas son alcanzadas por el espectro de las quinolonas y se requieren concentraciones relativamen te bajas como 1 mcg/ml o menos para inhibirlas, las mismas que se superan fácilmen te y no afectan la microflora anaeróbica, a esto súmese que la resistencia incipiente que desarrollan no está mediada por plasmidios, de modo que hay cierta incapacidad bacteriana para trasladar la resistencia a otros gérmenes.

   En el tratamiento de la "diarrea del viajero" varias quinolonas y en especial norfloxacina curaron el 90% de casos, incluso puede ser útil en la profilaxis pero no está justificada esta aplicación. Las shigelosis resistentes a ampicilina y cotrimoxazol ceden a ciprofloxacina; esta quinolona y ofloxacina liquidaron el 100% de casos de fiebre tifoidea.

4. **Infecciones de piel y tejidos blandos.-** La capacidad de penetración de las quinolonas en el fluido vejigatorio, piel, tejido subcutáneo, músculo y grasa es adecuado, por tanto las personas portadoras de celulitis, abcesos subcutáneos, heridas infectadas por gérmenes gram negativos, responden bien a las quinolonas fluoradas, pero las respuestas merman o son imperceptibles si los gérmenes infectantes son anaerobios.

   Las osteomielitis suelen ser reacias al tratamiento sobre todo por la dificultad de los diferentes antimicrobianos para penetrar en el tejido óseo, las quinolonas específicamente pefloxacina y ciprofloxacina, allanan el tejido y dan concentraciones adecuadas, más aún, combinando la quinolona con un agente antianaerobio como clindamicina los resultados serán generosos.

5. **Enfermedades de transmisión sexual.-** Una sola dosis de quinolona fluorada ha sido satisfactoria para tratar infecciones gonocócicas no complicadas; son útiles para erradicar uretritis postgonocócsicas, vaginitis no específicas.

Tabla 95-IV
Dosis y preparados de quinolonas

DROGAS	DOSIS	PRESENTACIONES
ACIDO NALIDIXICO (Wyntomilon)*	Oral 500 mg-1 g c/6h.	Tab 500 mg.,1g Susp. 250 mg/5 ml.
CIPROFLOXACINA (Ciproxina*, Cipro IV) (Proflox, Rubrum)	Oral 250-750 mg c/12 h. IV 200-400 mg c/12 h.	Tab. 250,500,750 mg Amp. 200 mg/20 ml.
ENOXACINA (Gyramid)	Oral 400 mg c/d	Tab. 200, 400 mg
GATIFLOXACINA (Tequin)	Oral o IV. 400 mg c/24 h.	Tab. 200,400 mg Vials 200,400 mg.
LEVOFLOXACINA (Lavevo, Truxa)*	Oral 700 mg c/24h.	Comp. 750 mg
MOXIFLOXACINA (Avelox)*	Oral 400 mg QD IV. 400 mg QD.	Tab. 400 mg. Fsco 400 mg/250ml
NORFLOXACINA (Noroxin) *	Oral 400 mg c/12 h.	Tab. 400 mg.
OFLOXACINA (Floxin, Tacivid)*	Oral 200-400 mg.c/12 h.	Tab. 200,300,400 mg
PEFLOXACINA (Peflacina) *	Oral 400-800 mg.c/12 h.	Tab. 400 mg
TROVAFLOXACINA (Trovan)	Oral e I.V.200 mg c/24 h.	Tab. 100,200 mg Vials 200,300 mg

* Disponibles en Ecuador

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ANDRIOLE, V.T.: Las Quinolonas (Ed. española). Academic Press Inc. London, 1989.

BOLL, P.: Ciprofoxacin: an overview of adverse experiences. J. Antimicrob. Chemoth. 18 (suppl. d): 187, 1986.

CORRADO, ML., STRUBLE, WE. et al.: Norfloxacin. Review of safety studies. Am. J. Med. 82 (suppl 6B): 22, 1987.

NEU. HC. et al.: The post antimicrobial suppresive effect of quinolone agents. Drugs Exp. Clin Res. 13:63, 1987.

SMITH, JT.: The mode of action of 4-quinolones and possible mechanism of resistence. J. Antimicrob. Chemoth. 18 (suppl D): 21, 1986.

TILLOTSON GS: Quinolones: structure, activity relationships and future predictions. J Med Microbiol. 44:320, 1996.

WANG, JC: DNA topoisomerases. Am. Rev Biochem, 54:665, 1985.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 96

ANTIMICÓTICOS

Byron Núñez Freile.
Edgar Samaniego.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones micóticas son en la actualidad un capítulo importante de la infectología clínica, debido al aparecimiento de micocis invasivas o sistémicas causadas por hongos multirresistentes. Mas, en los últimos años, debido al uso de fármacos inmunodepresores, antibióticos de amplio espectro, corticoides, o enfermedades como el VIH-SIDA, diabetes, pacientes críticos portadores de sondas, respiradores, catéteres, se ha hecho más común el aparecimiento de las micosis sistémicas o invasivas. Esto ha impulsado en la última década, un gran desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos.

Los hongos fueron reconocidos como agentes patógenos antes que las bacterias. De todas las especies existentes solo unas 100 son capaces de producir enfermedad en el hombre, casi siempre cutáneomucosas, siendo las infecciones generalizadas poco frecuentes y casi siempre fortuitas.

Se trata de células eucarióticas de vida libre que existen como levaduras, moho o dimórficas. Tienen una diferencia bioquímica fundamental con las células humanas, en estas, el componente fundamental de la membrana plasmática es el colesterol, en los hongos es el ***ergosterol****. Dos enzimas son fundamentales en la síntesis del ergosterol: escualeno epoxidasa que facilita la conversión de escualeno en lanosterol y, esterol demetilasa que transforma el lanosterol en ergosterol.*

La pared fúngica tiene como componentes esenciales chitina y mannoproteinas. Chitina es un polisacárido lineal que forma cadenas unidas entre si por ligandos glicosídicos los mismos que se organizan en microfibrillas que dan estructura rígida a la pared. Estas microfíbrillas tienen en su esqueleto polímeros de glucosa que forman unidades denominadas glucanos, estos se unen en forma covalente a las proteínas y alternan en las cadenas con N-acetilglucosamina; la enzima glucano sintetasa es necesaria en esta síntesis para agregar residuos de glucosa a la cadena de polisacárido en crecimiento.

Las enzimas antes nominadas son blancos efectivos para las drogas antimicóticas que se describen en este capítulo. Sin embargo, el conocimiento de ciertas adhesinas como fosfolipasas y proteasas que ligan la pared del hongo a la célula del huésped, constituyen blanco para el desarrollo de nuevos fármacos.

Clasificación

1. Estabilizadores de la membrana plasmática: anfotericina B, nistatina.
2. Inhibidores de la síntesis de la pared
   a. Imidazoles: ketoconazol, clortrimazol, miconazol.
   b. Triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol.
   c. Equinocandinas: caspofungin, micafungin.
3. Inhibidores síntesis nucleica: fluocitosina
4. Inhibidores de la mitosis: griseofulvina.
5. Misceláneo: tolnaptato, ciclopirox.

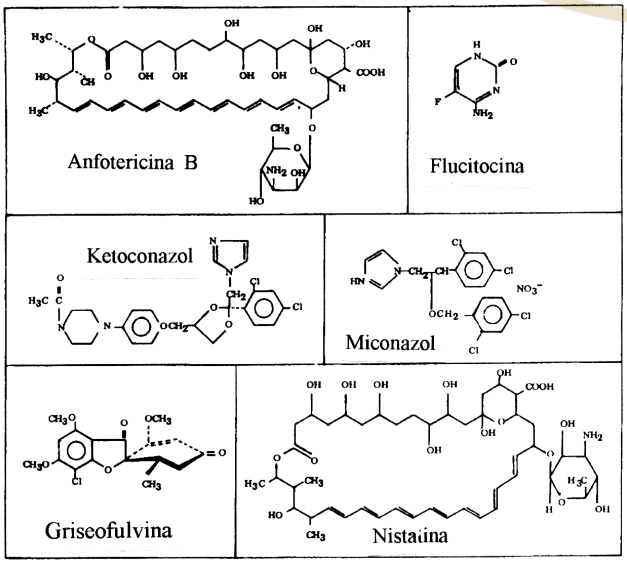
1. ESTABILIZADORES DE MEMBRANA

Químicamente son polienos, de los cuales son los más importantes: **anfotericina B** y **nistatina**. La anfotericina B, es un derivado de la fermentación del Streptomyces nodosus y la nistatina del Streptomyces noursei.

Estructura química

Los polienos son moléculas anfipáticas (estructuras con funciones opuestas) que poseen una región hidrofílica, compuesta de anillos macrólidos, donde se halla un número variable de grupos hidroxílicos; y de una región hidrofóbica donde se halla un número variable de enlaces covalentes conjugados. Se los llama polienos por la presencia de estos enlaces covalentes, que son de cuatro en la nistatina (tetraeno) y de siete en la anfotericina B (heptaeno).

La nistatina tópica tiene un espectro de acción limitado a las infecciones mucocutáneas causadas por



96.1 Fórmulas estructurales de antimicóticos de varias familias

Candidas spp y en especial C. albicans. La anfotericina B es una sustancia insoluble en agua por lo que se presenta en una suspensión micelar de 50mg de anfotericina y 41 mg de desoxicolato (forma natural). Actualmente se han desarrollado formulaciones lipídicas orientadas a disminuir la toxicidad como la anfotericina B liposomal, complejo de anfotericina B con sulfato de colesteril y el complejo lipídico de anfotericina B. Ver figura 96-1.

Mecanismo de acción

Los polienos se unen al ergosterol de la membrana plasmática del hongo, resultando en la producción de poros acuosos consistentes de un anillo de ocho moléculas de anfotericina B, ligados hidrofóbicamente a los esteróles de la membrana. Esta configuración afecta la permeabilidad y estabilidad de la membrana tanto en células en crecimiento como en reposo, con la salida de los componentes celulares y la consecuente muerte del microorganismo. La afinidad anfotericina B por ergosterol es 500 veces mayor que por el colesterol humano.

Espectro antifúngico

La anfotericina B es un fármaco fungicida que actúa sobre la mayor parte de las cepas de Candida, a excepción de *C. lusitaniae* y cierta tolerancia con *C. lypolitica, C. guilliermondi* y *C. parapsilosis*. También actúa frente a *C. neoformans, Aspergillus, Zygomicetes, Trichosporon, M. fúrfur,* y *S. Schenckii*. Tiene una excelente cobertura contra las micosis endémicas como *H. capsulatum, B. dermatitidis, C. immitis, P. brasilensis* y los agentes de la feohifomicosis.

La nistatina tópica tiene un espectro de acción limitado a las infecciones mucocutáneas causadas por *Candidas spp* y en especial *C. albicans*.

Mecanismos de resistencia

A pesar del uso de los polienos por más de 50 años en el mercado, la resistencia a estos compuestos es muy rara. Se cree que el probable mecanismo se halla en relación a la selección natural de células resistentes presentes en pequeña cantidad en la población fúngica. El mecanismo sería por modificación de los esteróles a los que se fijan los polienos, creando una baja afinidad al objetivo terapéutico. Se han hallado cepas resistentes de *C. lusitaniae, C. guilliermondi* y *C. glabrata*; también se han descrito hongos con resistencia natural a los polienos como: *Ps boydii,* causantes del micetoma, la hialohifomicosis, causantes de la cromoblastomicosis, y algunos dermatofitos.

TABLA 96 - I

DOSIS Y PRESENTACIONES DE ANTIMICÓTICOS QUE AFECTAN MEMBRANA Y PARED

ANTIMICÓTICO	DOSIS	PRESENTACIÓN
Anfotericina B		
-Desoxicolato (Fungizone)	IV. 0.3-1.5 mg/Kg/d	Fsco 500 mg
-Complejo lipídico (Abelcet)	IV. 2.5-5 mg/Kg/d	Fsco 100 mg/20 ml
-Dispersión coloidal(Amphotec)	IV. 1-5 mg/Kg/d	Fsco 100 mg
-Lisosómica (amBisome)	IV. 3.5 mg/Kg/d	Fsco 50 mg
Nistatina (Micostatyn)	Or. 100.000 UI c/6h	Comp
	Ovulos uno c/24h	Ov vaginales
Caspofungina (Cancidas)	IV. 70 mg/día	Vials 50 mg en polvo
Micafungina (Mycamine)	Infusión IV 100 mg/día	Vials 50 y 100 mg
Anidulafungina (Eraxis)	Infusión IV inicial 100 mg mantenim. 50 mg	Vials 50 mg

Farmacocinética

Los polienos tienen escasa absorción por el tracto gastrointestinal, por lo que se han desarrollado solo formulaciones parenterales. La farmacocinética diferenciada de los cuatro derivados de anfotericina B, permite la posibilidad de modificar la dosis del antifúngico al combinarlos con estructuras lipídicas para de esta manera disminuir la toxicidad y aumentar su vida media. En efecto, mientras la forma natural (desoxicolato) tiene t½ de 24 h, la liposómica tiene 9h y el complejo lipídico 170h. La fijación a proteínas del plasma es de 95%, el metabolismo es tisular y la eliminación renal y biliar.

Farmacopatología

Los efectos secundarios de la administración de anfotericina se los puede dividir en agudos y tóxico-tisulares.

Los efectos agudos están ligados a la perfusión de la anfotericina y se presentan como:

1. Respuesta inflamatoria en más de la mitad de los pacientes, caracterizada por fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, artromialgias, taquípnea.

2. Afectación cardiovascular caracterizada por hipotensión, hipotermia, bradicardia, arritmias ventriculares. Taquípnea e insuficiencia pulmonar aguda.

Los efectos tóxico-tisulares están relacionados con la toxicidad intrínseca de la anfotericina sobre ciertos tejidos de la economía.

1. Nefrotoxicidad evidenciada por un aumento de la creatinina es un evento tóxico serio que puede deberse a vasocotracción de arteriolas aferentes e isquemia. El aumento de los azoados por lo general es reversible pero lento. La toxicidad tubular se aprecia con hipopotasemia e hipomagnesemia secundaria. Debido a esto se recomiendan como medidas preventivas, la perfusión de líquidos previamente a la administración de la anfotericina, a más de suplementos y vigilancia del Na, K , y Mg.

2. Toxicidad hematológica: anemia normocítica normocrómica, por disminución de eritoproyetina, neutropenia y trombocitopenia.

3. Neurotoxicidad: confusión, delirio, depresión, sicosis, convulsiones, temblores, hemiparesia, nipoacusia, vértigo, etc.

Nistatina sólo se usan tópicamente y de modo esporádico produce irritación de piel y mucosas.

Usos clínicos

La anfotericina B se recomienda en infecciones micóticas sistémicas como candidiasis diseminada, criptococosis meníngea, aspergilosis diseminada, blastomicosis pulmonar o diseminada, coccidioidomicosis pulmonar y extrapulmonar, histoplasmosis pulmonar o diseminada, paracoccidioidomicosis y esporotricosis.

La nistatina en solución oral, se la indica para el tratamiento de la candidiasis bucofaríngea e intestinal. En la presentación de óvulos, para el tratamiento de la candidiasis genital. (Tabla 96-I)

Contraindicaciones

Evidencia de alergia a los polienos o sus componentes.

Interacciones medicamentosas

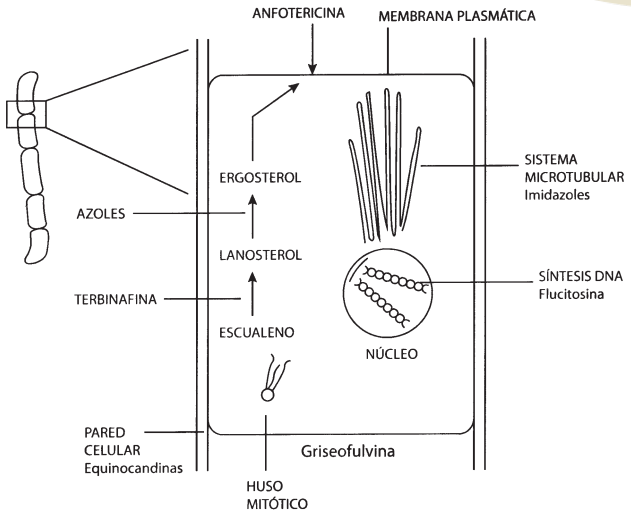
La administración concomitante de anfotericina B con aminoglucósidos, cefalotina, ciclosporina, AINE, diuréticos, pentamidina y foscarnet potencian la nefrotoxicidad del antifúngico. Anfotericina puede aumentar el efecto farmacológico de los citostáticos, aumentar la toxicidad de la digoxina al disminuir el potasio plasmático. Tiene un efecto sinérgico frente a *Candida* y *Criptococcus* en asociación con fluocitosina.

Dosis, preparados y vías de administración

La administración de anfotericina B, debe realizarse con una dosis de prueba de 1 mg disuelto en 20 mi de suero glucosado al 5% administrado durante 30 minutos, con un aumento paulatino de la dosis, hasta lograr la dosificación óptima en un plazo de tres o cuatro días. Se recomienda administrar heparina para prevenir la flebitis e hidrocortisona para evitar la fiebre. A diferencia de la anfotericina B desoxicolato, las formulaciones lipídicas tienen la ventaja de ser administradas a dosis de hasta cinco veces la cantidad de aquella y con menos efectos adversos tisulares. Ver tabla 96-I

GRISEOFULVINA

Es un antifúngico de origen natural derivado del *Penicilium griseofulvium*. (Figura 96.1) Actúa inhibiendo la mitosis celular durante la metafase, posiblemente por interacción con los microtúbulos evitando el ensamblaje del huso mitótico. Por lo tanto es eficaz en hongos en fase de crecimiento activo como dermatofitos, *Microsporum, Trichophyton* y *Epidermophyton*.



96.1 Sitios de acción de drogas antimicóticas.

En un antifúngico que se /administra por vía oral y presenta una importante distribución en el tejido cutáneo y sus anexos, especialmente en la queratina humana. Sus especificaciones cinéticas son estas:

Biodisponibilidad 100%
Pico sérico . . . . . 1.5 mg/L.
Vida media . . . . . 24 h
Fijación proteica 84%
Vol. distribución . . . . . 1.5 L/kg.
Eliminación. . . . . fecal 40%

Entre las **reacciones adversas** se observan: cefalea, diarrea, náusea, fotosensibilidad, reactivación de crisis de porfiria aguda y lupus eritematoso sistémico. En niños, efectos estrogénicos. Puede provocar leucopenia, neutropenia, basofilia, macrocitosis y proteinuria.

Se usa para tratar onicomicosis, tina de la piel, o del cabello y debe tenerse cuidado cuando hay hipersensibilidad al fármaco.

Interacciones medicamentosas

Presenta con el alcohol un efecto disulfiram. El fenobarbital disminuye los niveles séricos de griseofulvina. La griseofulvina disminuye el efecto terapéutico de los cumarínicos, anticonceptivos orales y de la ciclosporina.

Dosis, preparados y vías de administración

La formulación de gliseofulvina ultramicronisada aumenta notablemente su biodisponibilidad. Los alimentos ricos en grasa aumentan la absorción de la griseofulvina. Los tratamientos con griseofulvina son prolongados: para tina capitis es de 4-6 semanas; tina corporis, 2-4 semanas; tina pedis 4-8 semanas; y tina unguium de 3-6 meses. Se administra por vía oral entre 250 a 500 mg cada 24 h.

INHIBIDORES DE ESTEROL DEMETILASA

Son antifúngicos de origen sintético conocidos como azoles que derivan en su gran mayoría del grupo químico imidazol, se clasifican en imidazoles y

triazoles, de acuerdo al número respectivo de átomos -dos o tres- de nitrógeno en el anillo azólico de cinco elementos. Los imidazoles se dividen en antifúngicos de uso sistémico: **fluconazol, voriconazol** y **ketoconazol**, o tópico: **bifonazol, clotrimazol, econazol, flutrimazol, sertaconazol** y **tioconazol.** Los principales representantes de los triazoles son el itraconazol, fluconazol y voriconazol. Ver figura 96-3.

Mecanismo de acción

El principal objetivo del mecanismo de acción de los azoles es el ergosterol, principal componente de la membrana celular de los hongos. Son fármacos fungistáticos, que ejercen su actividad bloqueando la síntesis del ergosterol a través de la interacción con la 14 alfa esterol desmetilasa, enzima dependiente del citocromo P-450. Esta enzima se encarga de la desmetilación del lanosterol a ergosterol. La depleción del ergosterol lleva a una alteración de la membrana, asociada a un incremento de la permeabilidad y de la inhibición del crecimiento celular y replicación del hongo.

Espectro antifúngico

Los azoles son excelentes antifúngicos contra *C. albicans,* sin embargo son resistentes las cepas no-albicans como *C. tropicalis* y *C. glabrata*. *C. krusei* es resistente a fluconazol pero sensible a miconazol, ketoconazol o itraconazol. *Cryptococcus* neoformans es más sensible a fluconazol. Voriconazol tiene excelente cobertura contra *Aspergillus spp, Candida spp,* y *Fusarium spp*.

Los agentes de las micosis endémicas como *Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasilensis, Blastomyces dermatitides* son más sensibles a itraconazol que a fluconazol. Los dermatofitos como *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, Pseudoallescheria boydii, trichosporium beigelli, Malassezia furfur* y *Carvularia* son sensibles a todos los azoles tópicos o sistémicos.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a los azoles se ha incrementado paulatinamente en especial en pacientes portadores de patologías inmunodepresoras como VIH o neoplasias. Son múltiples los mecanismos de resistencia a los azoles: la disminución de la permeabilidad de la membrana, mecanismos de eflujo, disminución de la sensibilidad de la 14-alfa-desmetilasa o hiperproducción de la misma. Son resistentes a los azoles: *Aspergillus* -excepto a itraconazol-, los *Zygomycetos*, *Sporotrhix schenkii, Fusarium, Scopulariopsis, Cladosporium carrionni, Phialophora verrucosa* y *Fonsecaea pedrossi*.

Farmacocinética

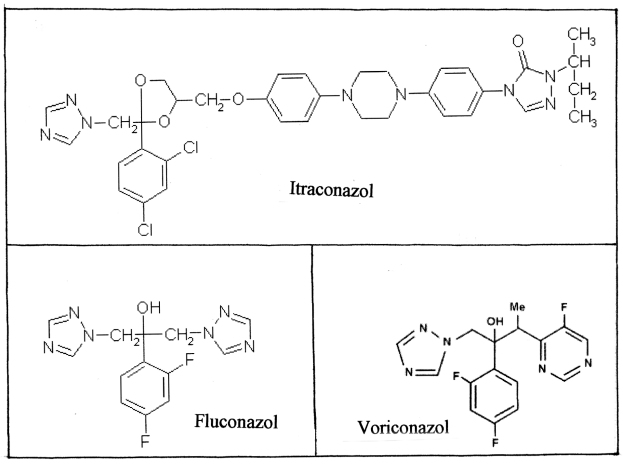
Todos los azoles de uso sistémico tienen una buena biodisponibilidad luego de la ingestión oral. Se han desarrollado formulaciones parenterales para fluconazol y voriconazol. Presentan metabolización hepática, y variada excreción renal, biliar y fecal. Ver tabla 96-II.

Farmacopatología

Los azoles producen cefalea, mareos, fotofobia, náusea y vómito entre el 5-10% de los pacientes que usan formulaciones sistémicas; y afectación cutánea como prurito y rash en menos del 5% de los pacientes con uso tópico. Aumento asintomático de las aminotransferasas hepáticas entre el 2-10% de los pacientes. El ketoconazol puede dar impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, e irregularidades menstruales. El itraconazol puede dar hipopotasemia, edema o hipertensión. Voriconazol provoca en aproximadamente el 30% de los pacientes una alteración visual transitoria (percepción visual alterada) dentro de la primera hora de la ingestión oral o parenteral del mismo, por lo que se recomienda no conducir vehículos cuando se administra este antifúngico.

Usos clínicos

Los azoles poseen una amplia recomendación en el tratamiento de las enfermedades micóticas, pero cada uno de sus representantes tienen sus particulares indicaciones.



96.3 Estructura química de antimicóticos azólidos

Tabla 96-II
Caracteres farmacocinéticas de los azoles

	Ketoconazol	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol
Biodisponibilidad	75%	70%	80%	> 95%
Pico sérico	1,7-4,5 mg/L (200mg OR)	0,25-1mg/L (200m OR)	2 mg /L (100mg OR)	4-10 mg/L (200mg OR)
Vida media	3h	34h	30 h	6 h
Fijación proteica	99 %	99%	11%	58%
Vol. de distrib.	0,36 L/kg	9 L/kg	0,7 L/kg	4,6 L/kg
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepática
Eliminación	Renal 5% Fecal 65%	Biliar 60-70% Renal 30%	Renal 80% Fecal 10%	Biliar >80% Renal < 5%

1. Candidiasis orofaríngea, esofágica y vulvovaginal, se indica el fluconazol.
2. Endoftalmitis candidiásica, se recomienda fluconazol combinado con anfotericina B.
3. Candidemia, candidiasis diseminada o hepatoesplénica, se recomienda voriconazol, fluconazol de inicio o, luego de anfotericina B.
4. Aspergillosis, se recomienda voriconazol.
5. Coccidioidomicosis, terapia de inducción en fase aguda con anfotericina B y continuar con fluconazol.
6. Histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y esporotricosis se recomienda itraconazol.
7. Criptococosis, se recomienda fluconazol.
8. Profilaxis de pacientes inmunocomprometidos y terapia empírica antifúngica en neutropenia febril, se recomienda fluconazol

Interacciones medicamentosas

Debido a que el mecanismo de acción de los azoles es sobre la 14 alfa- esterol desmetilasa, que es una enzima dependiente de Citocromo P-450, esta enzima en los humanos es encargada del metabolismo hepático de muchos fármacos, con los que se establecen las siguientes interacciones medicamentosas:

1. Los antiácidos, omeprazol y los inhibidores H2 disminuyen la absorción del ketoconazol e itraconazol.
2. La rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de ketoconazol, fluconazol e itraconazol.
3. Carbamacepina y fenitoina disminuyen los niveles plasmáticos de itraconazol y voriconazol.
4. La hidroclorotiazida aumenta los niveles plasmáticos de fluconazol.
5. Los azoles aumentan los niveles de ciclosporina, difenilhidantoina, barbitúricos, hipoglicemiantes orales y cumarínicos.
6. Los azoles aumentan los niveles de los bloqueadores de los canales de calcio.
7. El itraconazol aumenta los niveles de digoxina.
8. El fluconazol aumenta los niveles plasmáticos de rifabutina y teofilina.
9. El ketoconazol produce efecto disulfiram con el alcohol.
10. Ketoconazol e itraconazol aumentan los niveles plasmáticos de terfenadina y astemizol.
11. Voriconazol aumenta los niveles de sirolimus y pimozida.
12. Itraconazol y voriconazol aumentan los niveles de las estatinas.

Dosis, preparados y vías de administración

Fluconazol y voriconazol tienen presentaciones orales y parenterales. Ketoconazol e itraconazol no tienen presentaciones para uso parenteral. Se recomiendan las formulaciones orales y parenterales de acuerdo a la condición clínica del paciente. Por la presencia de efectos secundarios importantes el miconazol no se expende en formulaciones para uso sistémico, por lo que se formula solo en presentaciones tópicas. Ver tabla 96-III.

AZOLES TÓPICOS

Los azoles tópicos existen en variadas formulaciones para uso tópico como cremas, cremas vaginales, ungüentos, polvos, lociones, óvulos y supositorios. Los más importantes de uso en nuestro mercado son:

- Bifonazol
- Clotrimazol
- Econazol
- Flutrimazol
- Miconazol
- Oxiconazol
- Sertaconazol
- Tioconazol

Los azoles tópicos se aplican una o dos veces al día para el manejo exclusivo de dermatofitos y candidas. Se hallan indicados en micosis cutáneas, cutáneomucosas, candidiasis oral, y candidiasis genital. La absorción a través de los depósitos es mínima; ocasionaolmente producen eritema, escozor, formación de ampollas, edema, urticaria.

EQUINOCANDINAS

Son una variante de antifúngicos de nueva generación que inicialmente se llamaron neumocandinas por su doble espectro de acción contra *Pneumocistis carinii* y *Candida spp*. Las equinocandinas tienen tres representantes: acetato de **caspofungina** (disponible actualmente en el mercado), la **anidulafungina** y la **micafungina**.

Estructura química

El acetato de caspofungina es un lipopéptido cíclico semisintético, con una cadena lateral L-acil que fue obtenido de la fermentación de la *Glarea lozoyensis*, un hongo aislado de las riberas del río Lozoya. Ver figura 96-4.

Mecanismo de acción

La caspofungina actúa inhibiendo la (1-3) β-D glucano sintetasa y deteniendo la formación del l-3-β-D glucano, un componente importante de la pared de la célula fúngica, cuya afectación provoca inestabilidad osmótica e impide sus funciones de crecimiento y replicación. El 1-3-β-D glucano no es un componente que se halla en las células de los mamíferos por lo que se explica su escasa toxicidad.

Espectro antifúngico

Se ha evidenciado una importante sensibilidad para *Aspergillus spp*. *Candida spp* incluidas *C. Krusei, C. glabrata* y *C. dublinensis*.

Mecanismos de resistencia

Se ha descrito resistencia cruzada a los hongos no sensibles a los azoles. La caspofungina no presenta actividad frente a *Criptococcus neoformans, Trichosporon begelii, Rhizopus spp* y *Fusarium spp*.

Farmacocinética

Debido al tamaño de su molécula, la caspofungina no dispone de una formulación oral por lo que se administra por vía intravenosa. Caracteres cinéticos constan en la tabla 96-IV.

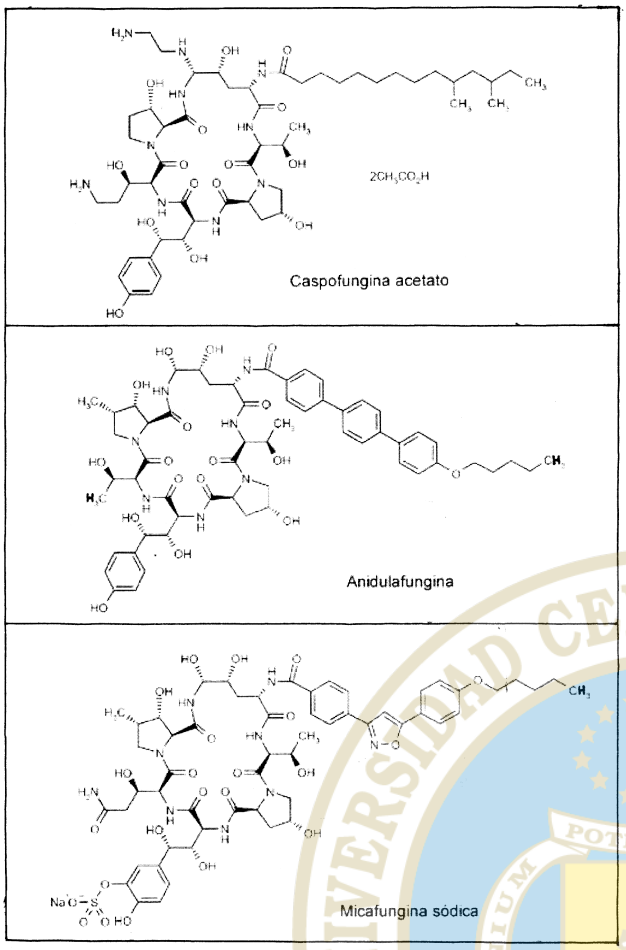
Farmacopatología

Debido a su mecanismo de acción sobre el 1-3-β-D glucano de los hongos, la caspofungina produce pocos efectos adversos como fiebre, flebitis, náusea, vómito. Aumento de la fosfatasa alcalina, hipopotasemia, eosinofilia, proteinuria y hematuria. En animales de ha observado embriotoxicidad y osificación incompleta.

TABLA 96 – III

DOSIS, PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÒN DE LOS AZOLES

ANTIMICÓTICO	DOSIS	PRESENTACIÓN
Clotrimazol (Canesten)	Local: 2-3 aplicaciones/día Vaginal 1 HS.	Crema 1%, tubo 20 g Ovulos 200 mg
Fluconazol (Diflucan)	Or o IV 100-400 mg c/24h	Cap 100 mg Frascos 100 y 200 mg
Itraconazol (Sopranos)	Or. 100-400 mg c/24h	Cap 100 mg
Isoconazol (Icaden)	Local 1 aplicación / día	Crema 1% tubos 20 g Sol. 1% fscos 20 ml
Ketoconazol (Nizoral)	Or.1-2 tab/día con comidas Local 1 aplicación / día	Tab. 200 mg Crema 2% tubos 15 g
Miconazol (Acremizol)	Local: 2 aplicaciones / día Vaginal 1 óvulos H.S	Ovulos 400 mg Crema 2%, tubos 20 g
Sertaconazol (Zalain)	Local 1-2 aplicac. / día	Crema 2% tubo 20 g
Voriconazol (Ufend)	Or o IV 200 mg c/12 h	Tab. 50 y 200 mg Frasc. 200 mg



96.4 Estructura química de las equinocandinas

Usos clínicos

La principal indicación del acetato de caspofungina es el tratamiento de candidiasis esofágica, candidemia y la aspergilosis invasiva en pacientes en quienes ha fallado el tratamiento con anfotericina o itraconazol. También se recomienda como tratamiento empírico en pacientes con candidiasis sistémica y profilaxis en recipientes de transplantes de células madre.

Contraindicaciones

Presencia de hipersensibilidad a la caspofungina o cualquiera de sus componentes.

Interacciones medicamentosas.

La asociación de caspofungina más ciclosporina ha evidenciado un efecto hepatotóxico con aumento de aminotransferasas por lo que se recomienda evitar su coadministración. En asociación con tacrolimus, se recomienda la monitorización de este último, ya que sus niveles se reducen en un 20%.

Dosis preparados y vías de administración. (Tabla 96-I)

ALILAMINAS Y BENCILAMINAS

Son antifúngicos de origen sintético, de los que se han desarrollado dos compuestos; la **terbinafina** (Lamisil) y la **naftifina**, mientras la **butenafina** es una bencilamina.

Mecanismo de acción

Las alilaminas son inhibidores de la síntesis del ergosterol por inhibición de la enzima escualeno-epoxidasa, en uno de los primeros pasos de la síntesis del ergosterol. Esta inhibición resulta en la acumulación del escualeno, el primer precursor del ergosterol. Esta enzima no pertenece al grupo del citocromo P-450. La acción fungicida se explica por la acumulación del escualeno en la pared del hongo llevando a un aumento de la permeabilidad y a la disrupción de la estructura celular.

Espectro antifúngico

Las alilaminas son eficaces contra dermatofitos, *Aspergillus, C parapsilosis, M. Fúrfur, C neoformans,* hongos dimorfos. Los causantes de la Cromoblastomicosis (*Fonsecaea, Phialophora*), micetoma (*Madurella*), geohifomicosis (*Curvularia*) y *Scopulariopsis*.

Mecanismo de resistencia

Es muy raro el aparecimiento de resistencia por los patógenos sensibles a las alilaminas. El mecanismo se justificaría por probables mutaciones en los blancos de estos antifúngicos. Se ha reportada resistencia cruzada de *C. glabrata* también resistente al fluconazol. Las alilaminas no tiene actividad contra *C. albicans, C. tropicalis, Fusarium, Zygomycetes* y *Ps. boydii*.

Farmacocinética

La terbinafina se absorbe muy bien por el tracto gastrointestinal, mantiene una vida media prolongada y un excelente volumen de distribución, lo que le permite ingresar fácilmente a los tejidos. Aquí algunos datos cinéticos:

Biodisponibilidad	80%
Vida media	24 h.
Fijación proteica	99%
Vol. distribución	28,6 L/kg
Metabolismo	hepático
Eliminación	renal 80%

TABLA 96-IV
Caracteres farmacocinéticas de las equinocandinas

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Pico sérico	12mg/L (50 mg)	7mg/L (100mg IV)	7,2 mg/L (100mg IV)
Vida media	9-11 h	15 h	25 h
Biodisponibilidad	<1%	<1%	<10%
Fijación proteica	97%	99%	99%
Volumen de distribución	0,30 L7kg	0,30 L/kg	0,56 L/kg
Metabolismo	Hepático	Hepático	Degradación química
Eliminación	Renal 41%, fecal 35%	Renal 30%, fecal 70%	Renal 1%, fecal 99%

Farmacopatología

La terbinafina causa náusea, dispepsia, epigastralgia, ageusia y reacciones cutáneas. Se ha reportado hepatotoxicidad con hepatitis colestásica, por lo que se recomienda no administrar en insuficiencia hépatocelular. Las formulaciones tópicas provocan irritación en menos del 3% de los casos.

Interacciones medicamentosas

La cimetidina puede aumentar los niveles plasmáticos de la terbinafina. La rifampicina, fenobarbital y terfenadina disminuyen los niveles plasmáticos de terbinafina. La terbinafina puede elevar los niveles de ciclosporina y nortriptilina.

Usos clínicos

Las formulaciones tópicas se las indica en dermatofitosis, tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pitiriasis versicolor. La terbinafina por vía oral, se la indica en: dermatofitosis, tineas y pitiriasis que hayan fracasado a otro tratamiento tópico. Es un excelente fármaco en el tratamiento de las ónicomicosis durante doce semanas.

Se administra en dosis de 125 a 250 mg por vía oral cada 12 o 24 horas. La crema al 1% tiene aplicación tópica.

FLUCITOSINA (Alcobon)

La flucitosina es derivado sintético análogo de los nucleósidos descubierto en 1957.

Estructura química

La 5- fluoro-citosina es un análogo de la citosina, soluble en el agua. Es un antimetabolito fluorado de la pirimidina con un espectro antifúngico reducido. Ver figura 96-1.

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis del RNA (interferencia de la síntesis proteica) y DNA de la célula fúngica. Es captada por la enzima citosina permeasa que no existe en las células humanas; luego la citosina deaminasa lo transforma en 5-fluoruracilo y este es otro intermediario que bloquea timidilato sintaxa para inhibir la síntesis de DNA y la división celular. Tiene un efecto fungistático. La acción de la anfotericina B sobre la permeabilidad de la membrana celular, facilita el ingreso de la flucitosina al interior de la célula.

Espectro antifúngico

Tiene una cobertura antifúngica estrecha: *C. neoformans, Candida spp, P. marneffei,* alguna cepas de *Aspergillus* y los agentes causantes de la cromomicosis.

Mecanismo de resistencia

La resistencia natural está determinada por un defecto del hongo en la citosina permeasa o citosina deaminasa, en tanto que la resistencia adquirida se basa en un defecto de la uracil fosforribosil transferasa. Puede aparecer resistencia durante el tratamiento. Las candidas son resistentes hasta en un 15%.

Farmacocinética

Su absorción por vía oral es muy buena, y la disminuyen los antiácidos y los alimentos. También se dispone de formulaciones parenterales. Tiene una buena distribución tisular y la concentración en el LCR es del 74% de la sérica, su biodisponibilidad es de 84% con una vida media de 3.5 horas y unión a las proteínas del plasma en 10%. Se metabolisa en el hígado en un porcentaje bastante bajo de manera que la forma activa sale por riñon en 85-95%.

Farmacopatología

Trastornos digestivos hasta en un 18%, hepatotoxicidad hasta en un 7%, mielosupresión hasta en un 22%, prurito, erupción cutánea.

Usos clínicos

La flucitosina unida a anfotericina B se indica en las micosis sistémicas, infecciones diseminadas como endocarditis, peritonitis, endoftalmitis, causadas por *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. kruseii o C. guillermondii*. En la cromomicosis y candidiasis se usa como monoterapia.

Interacciones medicamentosas

La administración conjunta con azoles o anfotericina es sinérgica contra las candidas y el criptococo. Altera las determinaciones laboratoriales de la creatinina.

Se administra por vía oral o iv. a razón de 100 – 150 mg/kg/día cada 6 horas, para lo cual se dispone de tabletas con 500 mg y frascos de 2.5g (10 mg/ml).

TOLNAFTATO

Es un antimicótico de uso tópico, cuyo espectro cubre dermatofitosis (Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton) y M fúrfur. Está indicada para las micosis cutáneas, se aplica una o dos veces al día y no se absorbe tras su aplicación tópica cutánea o intravaginal. (Figura 96.4)

BUTENAFINA (Mentax)

Es una droga nueva que actúa inhibiendo la epoxidación del escualeno y bloqueando la síntesis del ergosterol, sustancia que según lo expresado, es piedra angular en la estructura de la membrana plasmática. De acuerdo con la concentración puede actuar como fungistática o fungicida.

Se usa para el tratamiento tópico de tina versicolor y otras infecciones cutáneas provocadas por gérmenes como: Epidermofiton, Tricofiton, Malassezia fúrfur. Tiene una idoneidad casi total solo que a veces produce inflamación en el sitio de aplicación. Puede aplicarse una sola vez en el día la crema al 1% que viene en tubos de 15 gramos.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Arathoon E. Clinical effícacy of echinocandins antifungals. Current Opinión in Infectious Diseases 2001, 14:685-691

British Medical Association. British National Formulary. 2004. Norfolk UK. Ed. Page Brous. 2004.

Chiriboga M. Drogas Antimicóticas. En: Samaniego Edgar. Fundamentos de Farmacología Médica. Quito. Editorial Universidad Central. 1999; 1279-1300.

Ghannoum M., Rice L. Antifungal Agents: Mode of action, Mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms whit bacterial resistance. Clinical Microbioly Reviews. 1999; 12(4): 501-517

Gilbert D., Moellering R., Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 39th Edition. Hyde Park VT. Ed Antimicrobial Therapy Inc. 2009.

Lumbreras C., Lizasoain M., Aguado J. Antifúngicos de uso sistémico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(7):366-80

Martino R. Effícay, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC): a review of the literature. Current Medical research and Opinions. 2004; 20(4): 485-504

Mensa J., Gatell J.M., Jiménez de Anta M., Prats G. Guía Antimicrobiana 2004. 18va Edición. Barcelona. MASSON.2008

Meyers B. Antimicrobial Therapy Guide. 10ta Edition. 2004. Newtown. Ed Antimicrobial Prescribing INC. 2004

Mohr J, Jonson M, et al. Current options in antifungol pharmacotherapy- Pharmacotherapy 28: 614, 2008.

Nuñez Freile B. Antifúngicos. En Programa Uso Racional de Antibióticos BMS. Quito Mod 11:31, 2006

Stevens D., Bennet J. Agentes antimicóticos. En Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. 5ta edición. Bs. Aires. Ed. Panamericana. 2002: 551-564.

Terrel C. Antifungal Agents. Part II. Azoles. Mayo Clin Proc. 1999; 74: 78-100

Walsh T., Teppiez H., Donowilla G. et al. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. NEJM. 2004; 351(14): 1391-1402.

CAPÍTULO 97

MEDICAMENTOS ANTIVIRALES NO VIH

Edgar Samaniego.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales son las más comunes, pero también y curiosamente, las más difíciles de diagnosticar y tratar, dada la peculiar naturaleza de los agentes causales. Felizmente, la mayoría de ellas solamente necesitan tratamiento sintomático, dado que son autolimitadas y, por tanto, remiten espontáneamente. No obstante, hay algunas enfermedades virales potencialmente mortales, como el SIDA, la encefalitis por citómegalovirus. Todas ellas requieren tratamiento específico emergente. Del mismo modo, algunas infecciones virales triviales, como la varicela, el herpes zóster y las infecciones por citomegalovirus, serán muy graves en pacientes imnunodeprimidos (desnutridos, tratados con radio o quimioterapia, portadores de neoplasias, tratados con agentes citotóxicos, etc.). También las enfermedades virales crónicas, como la hepatitis crónica agresiva, la queratoconjuntivitis herpética y la panencefalitis esclerosante, por su mal pronóstico en ausencia de tratamiento, requieren consideración terapéutica especial.

En todos estos casos, la eliminación del virus es fundamental; lamentablemente, el número de agentes terapéuticos es limitado, porque la mayoría de los que se han desarrollado, no han podido usarse por haber resultado inaceptablemente tóxicos, al atacar no solamente al virus, sino también a la célula en la que se está desarrollando; esta dificultad obedece al hecho de que los virus para reproducirse y desarrollarse utilizan los mecanismos metabólicos de las células que han invadido, de modo que los medicamentos que los interfieren, necesariamente comprometen a los dos organismos.

En los últimos años el número de antivirales ha crecido en buena medida por la explosión del VIH, pero el modo y forma de afectar al virus en si, procurando no lastimar los procesos metabólicos y de replicación de la célula huésped, es problema sin resolver.

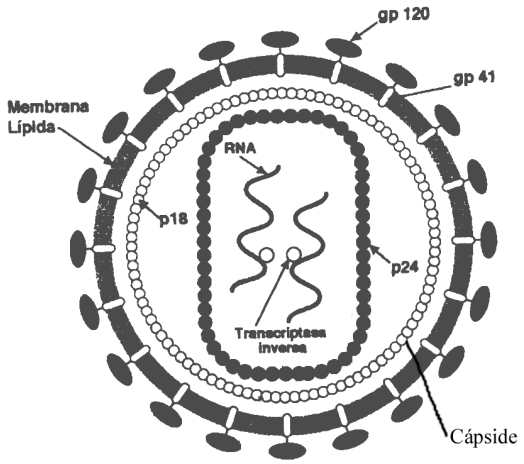
Sólo la comprensión del mecanismo de acción de cada droga antiviral nos permitirá entender su empleo adecuado, anticipar sus reacciones indeseables, obtener sinergismo con las combinaciones, evitar antagonismos, y combatir la aparición de resistencia con el uso de antivirales alternativos, o mezclas de fármacos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS

A diferencia de otros microorganismos, los virus tienen una organización biológica simple y un

modo único de replicación ya que dependen de la maquinaria enzimática del huésped para fabricar los constituyentes de la estructura viral. Son incapaces de reproducirse fuera de la célula hospedera.

Son partículas de pequeño tamaño (10 a 300 nm), formadas por un núcleo central de material genético que puede ser DNA o RNA, dentro de una cubierta proteica llamada **cápside**, con extensión variable entre un sólo cromosoma (**picornavirus**) y varios (**ortomixovirus**), en función de la cual se establece su capacidad de síntesis proteica: los picornavirus sólo pueden dirigir la síntesis de 5 a 8 polipéptidos, en tanto que los mixovirus pueden llegar a 200 y 300 proteínas. El genoma viral está protegido por la cápside, y en el caso de algunos virus, además, por una envoltura lipoproteica lábil a los solventes orgánicos. Tanto en el material proteico como en el lipoproteico se encuentran partículas antigénicas. Las enzimas virales (transcriptasas, proteasas, polimerasas, nucleasas), están por dentro de la cápside; en cambio, en la superficie de ella están grupos moleculares mediante los cuales el virus se fija a receptores específicos de las membranas celulares afines, con las cuales luego la cápside se fusiona, liberando el genoma viral en el citoplasma celular. (Fig. 97.1). El objetivo de la penetración es la reproducción viral, para lo cual la mayoría de las veces el genoma viral se incorporará al genoma de la célula huésped (núcleo), pero en otras la información viral utilizará directamente los ribosomas y enzimas celulares, sin necesidad de introducirse en el material nuclear. Los virus producen daño porque generalmente este proceso de invasión/infección intracelular altera tanto la fisiología de la célula huésped que, o la paraliza o realmente provoca su lisis, por disfunción de la permeabilidad de membrana o por liberación de enzimas lisosómicas; a veces, sin embargo, el virus crece y se libera lentamente, sin acarrear destrucción celular.



97.1 Estructura del VIH

La población viral en el ambiente es muy alta, pero el organismo humano se defiende mediante varios mecanismos:

1. La primera barrera para el virus es la piel intacta, pero cuando está lesionada penetra fácilmente e igual lo hace a través de las mucosas.

2. Dentro de la célula huésped, el virus a objeto de provocar infección debe vencer los mecanismos de defensa del huésped:
   a. Respuesta **inmune innata**
   b. Respuesta **inmune adaptativa** (específica)

La célula infectada presenta en su superficie un complejo peptídico del virus que se llama **complejo de alta histocompatibilidad** o **MHC** que es reconocido por los linfocitos T que de inmediato matan a la célula infectada, acción que se ve favorecida por estos mecanismos.

* Liberación de enzimas líticas (perforinas, granzimas)

* Despertamiento de la vía apoptótica en la célula infectada para lo cual, el linfocito T expresa un ligando (FAS) que se une al receptor FAS de la célula huésped llamado también "receptor de la muerte" y que en la mayoría de las células es un receptor para el factor de necrosis tumoral o TNF-α Este receptor al ser activado pone en funcionamiento varias caspasas, mismas que terminan con la célula.

  El virus puede burlar esta vía de destrucción celular mediante la expresión de pseudo receptor que recibe al TNFα, pero que le impide activar la internalización y llegar a la apoptosis.

Si el virus se salva de la acción citotóxica de los linfocitos (el complejo MHC no se forma) puede ser víctima de las células NK, que adoptan la estrategia llamada "**madre pabo**", esto es, que asesinan a todo lo que está a su alrededor, excepto a sus propios "bebes" (células sanas).

Por último, dentro de la misma célula infectada, el huésped puede poner en juego un mecanismo sofisticado designado como "**gen silente**", esto es, una fracción del RNA viral (fragmento corto de la doble hebra) activa la maquinaria transcripción/translación para replicar el ciclo de multiplicación; los genes que codifican el proceso no responden. En resumen, el ciclo vital del virus cumple las siguientes

etapas: adherencia a la membrana celular hospedera, transcripción, traslación, ensamble y egreso. En el caso de VIH hay dos etapas adicionales: maduración e integración (Fig. 97.2)

Los medicamentos antivirales deberán actuar por uno o más de los siguientes mecanismos:

a) Destruyendo la envoltura o cápside viral;
b) Estimulando la producción de anticuerpos o interferones;
c) Impidiendo la incorporación del genoma viral dentro del celular;
d) Impidiendo la adherencia y penetración;
e) Impidiendo la síntesis del ácido nucleico viral;
f) Impidiendo la síntesis de las proteínas virales;
g) Impidiendo el acoplamiento del genoma viral con su cápside y por lo tanto, la salida de la célula.

Aunque son los más lógicos, resulta muy difícil utilizar los 3 primeros mecanismos porque son extremadamente específicos, de modo que se necesitarían miles de medicamentos, uno para cada tipo de virus. Los medicamentos en uso, y otros que se están investigando, actúan más bien a través de los 4 últimos mecanismos. Lamentablemente, dado que la replicación viral utiliza procesos metabólicos de la célula huésped, muchos medicamentos han debido desecharse al ser excesivamente tóxicos. Casi todos los que hoy tienen aplicación actúan como falsas bases orgánicas, que se incorporan a la síntesis del ácido nucleico viral, distorsionándola ya sea porque impiden la adición de las bases orgánicas funcionales o, porque bloquean a las enzimas sintetizadoras.

CLASIFICACIÓN:

1. Análogos de los nucléosidos.
2. Adamantanos
3. Análogo de pirofosfatos.
4. Inhibidores de neuraminidasa
5. Oligonucléotidos antisentido.
6. Interferones

1. ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS.

ACICLOVIR

Es un análogo sintético del nucleósido guanina.

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis del ADN viral, pero debe trifosfatarse para poder actuar. Como se parece tanto a la guanina, es fosforilado como ésta hasta producir aciclovirmonofosfato, que compite con el deoxiguanosin trifosfato endógeno, dGTP, por la ADN-polimerasa viral y acaba incorporándose al ADN viral e interfiriendo con su síntesis completa. El primer paso de la fosforilación lo cumple una enzima viral llamada timidinquinasa; por eso, la concentración de aciclo-GTP (Aciclovir fosforilado) es 100 veces mayor en las células infectadas que en las no infectadas (en las que no hay esta enzima).

Farmacocinética

Cuando se utiliza por vía oral se absorbe del 15 al 30%. No se absorbe por vía transcutánea. Se distribuye por todos los tejidos, pero la concentración en el LCR y humor acuoso no pasa del 30% de la plasmática. Se elimina como producto activo por vía renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Atraviesa la placenta y se elimina por la leche materna.

Farmacopatología

Se tolera bien, de modo que la aplicación tópica sólo produce irritación local, y la administración oral náusea y cefalea.

Por vía IV ha producido encefalopatía hasta en el 1% de pacientes, especialmente en aquellos con insuficiencia renal concomitante. También se han descrito: flebitis, rash, hipotensión, diaforesis, cefalea, náuseas y rara vez hematuria o nefropatía obstructiva (por cristalización intratubular).

Usos clínicos

1. Herpes simples tipo 1 y 2, tanto primario como secundario;
2. Herpes mucocutáneo crónico y recurrente;
3. Encefalitis herpética;
4. Herpes recurrente;
5. Varicela-zóster en pacientes inmunodeprimidos.

Dosis- Vía oral:

1. Herpes simple: 200 mg cada 4 horas, 5 veces durante el día, por 10 días;

2. Herpes zóster recurrente: 200 mg 3 a 5 veces por día hasta por 6 meses.

Vía IV:

1. Encefalitis herpética: 10 mg/Kg/dosis cada 8 horas, administrados en 1 hora, por 10 días;
2. Herpes simple mucocutáneo diseminado: 5 mg/Kg/dosis cada 8 horas por 5 a 7 días.

Administración tópica:

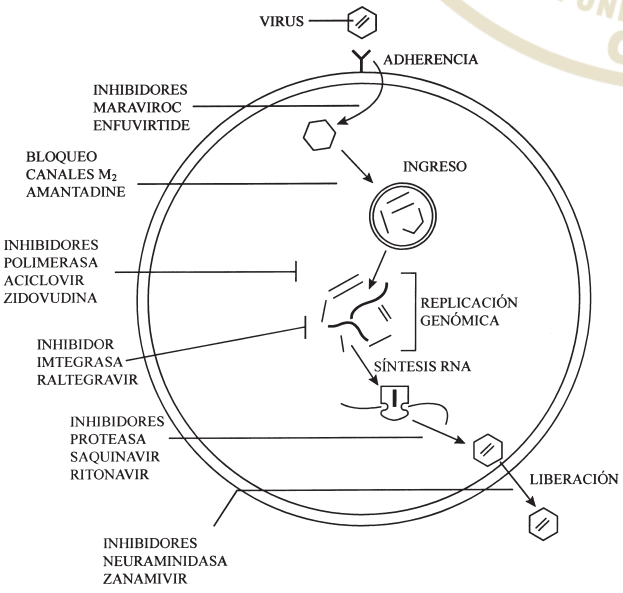
1 mm de ungüento al 5% por cada 2 cm2 cada 3 horas, 6 veces al día, por 7 días; no debe aplicarse en mucosas sino solamente en la piel. (Ver tabla 97-I).

DERIVADOS DEL ACICLOVIR

Famciclovir
Ganciclovir
Penciclovir
Valaciclovir
Valganciclovir

Todos tienen la estructura básica del aciclovir, las variantes ocurren en la cadena lateral, cambios que confieren a los derivados concentraciones intracelulares más altas y extienden el espectro afectando sobre todo al citomegalovirus.

El mecanismo de acción es parecido a aciclovir, esto es, deben ser previamente fosforilados ocurriendo la primera fosforilación con la participación de la timidincinasa viral y luego con la participación de enzimas del huésped hasta la formación del trifosfato, compuesto que ejerce la actividad antiviral.



97.2 Ciclo vital del virus señalando los lugares de intervención farmacológica

Varias de estas sustancias actúan como profármacos, en efecto, famciclovir se transforma por el hígado en penciclovir, valganciclovir se transforma en ganciclovir y valaciclovir en aciclovir; esas tranformaciones permiten mejores condiciones cinéticas sobre todo absorción digestiva, a modo de ejemplo, el ganciclovir no se absorbe por vía oral pero el profármaco da una biodisponibilidad oral del 60%; además, los pro fármacos al ser afectados en el hígado durante su primer paso, tienen una vida media corta, los metabolitos alcanzan vidas medias más prolongadas.

Pueden producir como reacciones indeseables:

1. Depresión medular, generalmente reversible: neutropenia (40%), trombocitopenia (20%), anemia, eosinofilia;
2. Encefalopatía (5 a 10%): cefalea, alteraciones del comportamiento, convulsiones y coma;
3. Náusea, vómito, disfunción hepática;
4. Disfunción renal.

Su uso se ha reservado para:

1. Tratamiento de infecciones graves por citomegalovirus (especialmente retinitis).
2. Profilaxis de recaídas de estas infecciones: ganciclovir mg/Kg/día durante 5 días cada semana. (Tabla 97-I)

CIDOFOVIR Y ADEFOVIR

Son otros dos derivados nucléotidos con amplio espectro antivírico aunque selectivos contra citomegalovirus; a difrencia de aciclovir, no requieren para fosforilarse la presencia de timidincinasa viral, pues ya tiene en su estructura qímica un grupo fosfato. Inactivan la polimerasa vírica a concentraciones 100-600 veces inferiores a las que corresponden para la polimerasa humana.

Cidofovir tiene una biodisponibilidad oral muy baja y por esto su administración suele ser intravenosa, la t½ es alta y requiere una administración por semana; en cambio, adefovir da cifras superiores a 40% y se puede dar por vía oral. Adefovir tiene una t½ de 1.7 horas, la biodisponibilidad alcanza el 60% y se elimina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Está indicado principalmente para controlar hepatitis B crónica mientras cidofovir se indica en retinitis por citomegalovirus y aplicado tópicamente en papilomatosis humana (condilomas acuminados y verrugas vulgares).

Entecabir (Baraclude) tiene mucha similitud con adefovir, específico para tratar hepatitis B, se administra a razón de 0,5 mg Qd con estómago vacío.

Tienen el incoveniente de producir nefrotoxicidad que se evita mediante hidratación y administración de probenecid, además pueden producir hipotonía ocular, náuseas, vómitos, como reacciones graves se registra acidosis láctica y severa hepatomegalia en pacientes que reciben análogos de los nucleósidos. Por ser cancerígenos en animales debe tenerse precaución en embarazo y lactancia.

VIDARABINA (Ara-A)

Mecanismo de acción

Siendo muy semejante a la adenina, se incorpora al ADN viral luego de haber sido fosforilada hasta convertirse en vidarabina trifosfato. La consecuencia es doble:

a. Inhibición de la ADN polimerasa viral;
b. Interferencia para la agregación de nuevos nucleósidos a la cadena de ADN a medio formar.

Farmacocinética

No se absorbe por vía oral; debe administrarse entonces por venoclisis. La adenosindeaminasa, enzima plasmática, metaboliza tan rápidamente a la droga que vuelve indetectables sus niveles plasmáticos; en cambio, puede medirse la concentración de su metabolito activo, el arabinósido de hipoxantina, que tiene una vida media de 3.5 horas, para luego eliminarse por vía urinaria. Se distribuye por todos los tejidos, incluyendo el nervioso, aunque alcanza en éste concentraciones inferiores a las plasmáticas.

Tabla 97-I
Dosis y presentación de fármacos antivirales

MEDICAMENTO	DOSIS	PRESENTACION
ADEFOVIR (Hepsera)	Oral 10 mg / día	Tab 10 mg
ACICLOVIR (Zovirax, Poviral)*	IV: 5-10 mg/kg/ c/8h. Oral: 200 mg c/4h. Tópico : 1 aplic.c/3h.	Sus.200 mg/5 ml Tab.200, 400 mg Amp.250 mg Crema 5%; Ung. 3%
AMANTADINA (Symmetrel)	Oral: 100 mg c/12 h.	Cáp. 100 mg Jbe. 50 mg/5 ml
FAMCICLOVIR (Famvir)*	Oral : 250 mg c/8 h.por 7 días	Tab. 125 y 250 mg
FOSCARNET (Foscavir)	IV. 20 mg/kg/30 mt IV. 60 mg/kg/1h c/8 h	Amp 24 mg/ml.
GANCICLOVIR (Cymevene)*	Parent : 5-10 mg/kg/día	Frasco-amp.500 mg
IDOXURIDINA (Herplex, Iduridin)	Tópico: 1 aplic.c/4 h.	Gotas 0.1% Ung. 0.5%
INOSINA PRANOVEX (Imunovin)	Oral : 1g c/8 h.	Tab. 500 mg
INTERFERON * (Roferon A, Intron)	IV: 5-50 mill. UI/m2/día	Amp. 3,9,10,18 Mill. de UI
RIBAVIRINA (Virazol)	Or.,IV.:600-1800mg/día Nebuliz. 1.4 mg/kg/h.	Tab. 600 mg Amp. 600 mg Nebuliz. 6g
RIMANTADINA (Roflual)(Flumadine)	Oral 200 mg 1-2 v/día	Tab. 200 mg
SORIVUDINA	Oral 40 mg QD. IV. 40 mg	Tab. 40 mg Amp. 40 mg
TRIFLURIDINA (Viroptic, TFT)	Tópica 1 gota c/2-4 h.	Colirio 1%
VIDARAVINA (Vira-A)	Venoclisis: 10-15 mg/kg/d Tópico: 1 aplic. C/4 h.	Amp. 200 mg/ml/5ml Ung.optalm.3%
VALGANCICLOVIR (Valcyte)	Oral 900 mg c/12 h	Tab. 450 mg
VALACICLOVIR (Valtrex)	Oral 1 g c/8 h. por 7 días	Cáp. 500 mg
ZANAMIVIR (Relenza)	Inh. 10 mg Qd.	Dishaler 5mg c/inhalación

* De venta en Ecuador

Reacciones indeseables

Son poco frecuentes, pero aumentan si hay enfermedad renal o hepática preexistente, y si se emplea junto con interferón. Se han descrito:

a) Alteraciones del SNC: temblor, ataxia, psicosis, vértigo;
b) Hematológicas: leucopenia, plaquetopenia, anemia megaloblástica;
c) Metabólicas: hipokalemia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;
d) Locales: flebitis;
e) Varios: rash, astenia, mutagenicidad y teratogenicidad.

Usos clínicos

1. Encefalitis herpética (efectividad inferior a la de aciclovir);
2. Queratoconjuntivitis herpética;
3. Herpes neonatal (eficacia comparable a la del aciclovir);
4. Herpes mucocutáneo (eficacia comparable a la del aciclovir);
5. Varicela-zóster;
6. Hepatitis B crónica.

No es efectiva para el herpes genital ni la infección por citomegalovirus.

Posología

a. Vía IV: la dosis en la encefalitis herpética es de 15 mg/Kg/día, que se administra por venoclisis durante 12 a 24 horas; para las otras indicaciones la dosis es de solamente 10 mg/Kg/día.

b. Administración tópica: se utiliza como ungüento oftálmico al 3%, que se aplica cada 3 horas, 5 veces al día, por 7 a 10 días. Es mejor tolerado que la idoxuridina.

IDOXURIDINA Y TRIFLURIDINA

Mecanismo de acción

Se parecen mucho a la timidina, y por eso se fostorilan intracelularmente hasta convertirse en trifosfatos, que igual que el trifosfato de timidina se incorporan al ADN viral y humano, impidiendo que se agreguen nuevos nucleótidos, de modo que se interrumpe su síntesis, así como también su transcripción al ARN, produciéndose proteínas defectuosas. (Fig. 97-3)

Farmacopatología

Son demasiado tóxicas para administrarse por vía sistémica, de modo que sólo se utilizan localmente en las conjuntivas. Allí producen inflamación que puede ser muy intensa (por hipersensibilidad) pero reversible con la suspensión de la droga. El empleo prolongado puede retardar la cicatrización corneal. Hay trabajos que demuestran que pueden inducir la reactivación de infecciones por citomegalovirus.

Usos clínicos

Queratitis y queratoconjuntivitis por herpes simple tipos I y II o por citomegalovirus.

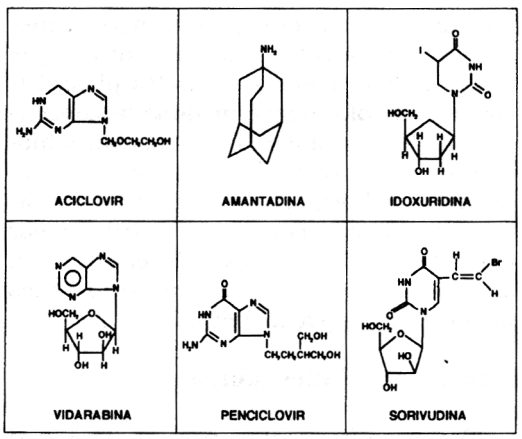
Posología

Idoxuridina se presenta como colirio al 0.1 % y como ungüento oftálmico al 0.5%. Se utiliza una gota del colirio cada hora durante el día y cada 4 horas por la noche; el ungüento se aplica cada 4 horas durante el día y una vez al acostarse. En cualquier caso el tratamiento durará de 3 a 5 días a partir de la cicatrización corneal demostrada con fluoresceína. Trifluridina viene en colirio al 1% y se utiliza 1 gota cada dos horas durante el día hasta que la córnea cicatrice y luego continuar la aplicación dilatando el intervalo por unos días adicionales.

RIBAVIRINA

Su estructura química es semejante a la de las purinas adenina y guanina, por lo mismo, sigue idéntico proceso de fosforilación, transformándose en ribavirin-trifosfato, que actúa inhibiendo la síntesis del ácido nucleico viral (ADN o ARN), a través de 2 mecanismos:

a. Impide la síntesis de guanosina (nucleótido de guanina);



97.3 Estructura molecular de fármacos antivirales

b. Impide la síntesis de ARN mensajero, inhibiendo la ARN polimerasa viral.

Administrada por vía oral se absorbe menos del 50%. Tiene una vida media de 2 horas, pero se acumula en los glóbulos rojos, donde logra concentraciones 100 veces superiores y puede permanecer hasta por 40 días.

Se han reportado varias reacciones indeseables:

a. Hematológicas: anemia por depresión medular y/o hemolisis;
b. Locales: irritación gastrointestinal, coriza, ocasionalmente broncoespasmo;
c. Metabólicas: hiperbilirrubinemia, hiperuricemia.

Puede utilizarse en los siguientes trastornos, en forma de aerosol

1. Neumonía y/o bronquiolitis por virus sincitial respiratorio;
2. Influenza A o B;
3. SIDA, linfadenopatía R crónica;
4. Fiebre de Lassa, fiebre hemorrágica argentina y coreana.

Se administra del siguiente modo:

a. Nebulizaciones nasales: se diluyen 6 g en 300 mi de agua estéril y se administra con nebulizador durante 12-20 horas por día, por 3-7 días.

b. Por vía IV en la enfermedad de Lassa 2 g por día durante cuatro días. Por vía oral la dosis actualmente aceptada es de 600 a 1800 mg/día, generalmente asociada a interferon, para el tratamiento de fiebres hemorrágicas.

2. ADAMANTANOS

AMANTADINA

Es un medicamento antiviral con estructura química diferente a la de todos los demás. El virus de la influenza ingresa a la célula huésped por endocitosis y forma un endosoma que posee en la membrana una bonba de protones e inyecta H+ al endosoma acidificándolo, la acidez generada provoca en el virus apertura de canales llamados M2 para el ingreso de protones que disocian la matriz proteica del virus y la fusión de la membrana del virión con la del endosoma, asoma un canal qe permite la salida de ribonucleoproteina hacia el citoplasma de la célula hospedera para la replicación viral. Amantadina tapona el canal M2 y bloquea todo el proceso. Es activo contra virus de la influenza tipo A pero no tiene actividad contra losB, desarrolla rápidamente resistencia.

Se absorbe muy bien por vía oral; tiene una vida media larga (16 horas), y se excreta íntegramente por la orina.

Entre las reacciones indeseables se reportan: neurotoxicidad, insomnio, síndrome confusional, ansiedad, convulsiones y coma, especialmente en pacientes con factores predisponentes (arteriosclerosis cerebral avanzada, epilepsia, desórdenes psiquiátricos).

Se utiliza en los siguientes casos:

a. Profilaxis de la influenza tipo A; su eficacia es comparable a la de la vacuna, de modo que su empleo está recomendado solamente en personas no inmunizadas que tengan alto riesgo de desarrollar complicaciones por influenza, en presencia de una epidemia de esta enfermedad;

b. Enfermedad de Parkinson: el mecanismo de acción no se ha demostrado.

Viene en cápsulas de 100 mg y en jarabe que contiene 50 mg en 5 mi. La dosis usual en adultos es 100 mg 2 veces al día (en niños se calcula a razón de 4.4 a 8.8 mg/Kg/día). Se emplea durante 2 a 6 semanas, aproximadamente, es decir, mientras dure la epidemia. (Tabla 94-I).

RIMANTADINA

Es muy parecida a la anterior, pero se diferencia por 3 cosas:

1. Se concentra en el epitelio respiratorio;
2. Se metaboliza en el organismo, de modo que sólo el 15% se excreta activa por vía urinaria;
3. La neurotoxicidad es mínima.

Sus indicaciones y posología son las mismas.

3. ANÁLOGOS DE LOS PIROFOSFATOS

FOSCARNET

A pesar de que tiene actividad para inhibir la replicación de VIH, resultó más selectivo y útil contra citomegalovirus que suele complicar y asociar la

TABLA 97 - II

DROGAS RECOMENDADAS POR FDA

PARA VARIAS INFECCIONES VIRALES

ENFERMEDAD	DROGA *	VÍA	DURACIÓN TRATAMIENTO
Enafalitis herpética	Aciclovir	IV	10 días
Herpes orofacial	Aciclovir	Oral	5 día
	Famciclovir	Oral	1 sola dosis
	Valaciclovir	Oral	1 día
Herpes zoster	Aciclovir	Oral	7-10 días
	Famciclovir	Oral	7 días
	Valaciclovir	Oral	7 días
Varicela	Aciclovir	Oral	5 días
Citomegalovirus	Ganciclovir	IV	Inducción 14-21 días
	Cidofovir	IV	Mantenimiento 1-2 meses
	Foscarnet	IV	Inducción 2 semanas
			Mantenimiento 1-2 meses
Influenza A y B	Oseltamivir	Oral	5-10 días
	Zanamivir	Inhalac.	5-10 días
	Amantadina	Oral	Más de 10 días

*Se enumeran según orden de preferencia

infección con VIH. Tiene un mecanismo de acción similar a nevirapina y como la absorción oral es escasa, su administración casi siempre debe ser intravenosa; apenas el 20% se liga a las proteínas y el metabolismo hepático es casi nulo, además, no tiene preferencia por ingresar a las células infectadas.

Se elimina casi totalmente por orina ya sea filtrándose en el glomérulo o secretándose por el túbulo.

La nefrotoxicidad es la reacción que invita a manejar el fármaco con cautela, que si bien se aplaca con adecuada hidratación, no faltará cuando se presente, necrosis tubular y depósito de cristales en los glomérulos y los capilares renales. Otro conflicto al que lleva foscarnet es la formación de complejos insolubles con calcio, disminuyendo la concentración del calcio iónico y llevando a parestesias, temblores, arritmias. En otros casos se presentan úlceras mucosas que suelen desaparecer espontáneamente, además hay sicosis, neuropatía, flebitis, hipotensión, rash cutáneo.

El princial uso clínico está en el tratamiento de infecciones por citomegalovirus como retinitis del sidoso u otras infecciones virales resistentes al aciclovir, potencia el efecto de ganciclovir y debe evitarse la administración conjunta con aminoglucósidos y anfotericina B por su toxicidad renal.

4. INHIBIDORES DE LA NEUROAMINIDASA

ZANAMIVIR Y OSELTAMIVIR

Son fármacos relativamente nuevos que inhiben competitivamente la neuroaminidasa de los virus A y B de la influenza, respetando la enzima correspondiente humana, por tanto son útiles en la profilaxis y tratamiento de la gripe.

El **oseltamivir** tiene una biodisponibilidad del 75% y la administración oral no se afecta por la presencia de alimentos, en el hígado se transforma a carboxilato que es la forma activa pero no se afecta por el sistema citocromo P-450, la unión a proteínas para el transporte plasmático es baja y se excreta casi totalmente por el riñon. Es un fármaco bien tolerado apenas si produce náuseas y vómitos pasajeros y sin mayor importancia.

Zanamivir.- Es un inhibidor de neuroaminidasa indicado para prevención y tratamiento de la influenza que afecta la liberación de las partículas virales desde las células huésped. Como se administra exclusivamente por vía inhalatoria, la cinética es especial; en efecto, solo el 17% de la dosis pasa a la circulación sistémica, de esta, el pico de concentración se alcanza en dos horas con una vida media plasmática de 2-5 horas y un poco más en el aparato respiratorio, no se conocen metabolitos y la unión a proteínas llega apenas al 10%.

Como reacciones adversas produce sinusitis, fiebre, dolor articular, vértigo. Se presenta en blíster que protegen un dishaler con un dispositivos que provee 5 mg con cada inhalación. La dosis diaria es de 10 mg cada día durante diez días consecutivos.

5. OLIGONUCLÉOTIDOS ANTISENTIDO

FOMIVIRSEN

Es el único oligonucléotido antisentido que se encuentra en el mercado, está constituido por 21 nucléotidos en sentido inverso que inhiben la replicación del citomegalovirus uniéndose al RNA mensajero e impidiendo la expresión génica que codifica la síntesis proteica normal.

Se usa para tratar retinopatías por citomegalovirus mediante inyección intravítrea en pacientes que no respondieron a otros fármacos como ganciclovir. Si bien no cura la enfermedad retrasa la producción de ceguera. Localmente aumenta la presión intraocular y produce iritis pero ella se controla con predniso-

na. Se administra en dosis de 330mg los días 1-15 y luego una inyección mensual.

INTERFERÓN HUMANO

Al hablar de interferón en realidad se describe un grupo de glicoproteínas sintetizadas por las células humanas durante infecciones virales, como parte de los mecanismos naturales de defensa. Todos tienen actividad antiviral, pero se diferencian en su estructura bioquímica en función de los inductores virales que han estimulado su producción y las células en que han sido producidos. Hay 3 grandes tipos de interferones humanos: alfa y beta, producidos por la mayoría de las células, y gamma, producidos exclusivamente por los linfocitos T El interferón "inmune" se obtiene por tratamiento de los linfocitos con mitógenos como la fitohemaglutinina, con virus (especialmente de ARN de doble cadena), o con otros inductores (toxinas bacterianas, polianiones, microorganismos de crecimiento intracelular y otros). Los preparados actualmente disponibles de modo comercial son producidos más bien en colonias de E. coli, y contienen interferón alfa-2a y alfa-2b.

Mecanismo de acción

La administración de interferón puede prevenir, pero no curar, ciertas infecciones virales, Tiene varios mecanismos de acción: (capítulo 80)

a. El principal consiste en impedir la síntesis de proteínas virales de 2 maneras:

   1. Por activación de una ribonucleasa que degrada al ARN mensajero; y,
   2. Por activación de una proteinquinasa que destruye las proteínas virales en formación;

b. Compitiendo con los virus por receptores específicos de la membrana celular, necesarios para la penetración.

c. Impidiendo la salida de las partículas virales al interferir con el acoplamiento del ácido nucleico con las proteínas virales.

Estas acciones se cumplen tanto directa como indirectamente (por activación de linfocitos), a lo que se ha dado en llamar el "efecto biológico".

Farmacocinética

El interferón no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Los interferones beta y gamma tienen una vida media excesivamente corta, por lo que resultan inútiles. El interferón alfa (2a y 2b), se emplea por vía IM o SC, alcanzando las máximas concentraciones plasmáticas entre las 4 y 8 horas, con una vida media de 5 horas; esto no impide que el "efecto biológico" perdure, sin embargo por hasta 4 días. Se metaboliza mediante enzimas plasmáticas, de modo que sólo una mínima cantidad es excretada por el riñón.

Farmacopatología

a. Síndrome de "seudoinfluenza" (escalofrío, fiebre, cefalea, mialgias, vómito, diarrea); se ha descrito incluso con la administración intralesional; se controla con el uso de antipiréticos, cuya eficacia es mayor si se los administra profilácticamente;
b. Depresión medular: leucopenia, plaquetopenia;
c. Neurotoxicidad: somnolencia, trastornos del comportamiento, convulsiones;
d. Molestias inespecíficas: inflamación local, astenia, anorexia, baja de peso;
e. Ocasionalmente insuficiencia renal, cardio y hepatotoxicidad.

Usos clínicos

1. Sarcoma de Kaposi;
2. Leucemia de células vellosas;
3. Condiloma acuminado (verrugas genitales);
4. Herpes zóster, especialmente en pacientes cancerosos;
5. Varicela (en pacientes inmunocomprometidos);
6. Queratoconjuntivitis herpética (junto a aciclovir o trifluridina);
7. Hepatitis B crónica;
8. Profilaxis de infecciones respiratorias por rinovirus.

Posología

Interferón alfa-2a

a) Sarcoma de Kaposi: se recomienda la administración de 50 millones de UI por m2 diariamente, por vía IV, durante 5 días; el tratamiento debe reiniciarse una semana después, repitiéndose los ciclos en función de la respuesta del paciente; si hay marcada intolerancia, la dosis puede reducirse hasta 30 millones de UI por m2.

b. Leucemia de linfocitos vellosos: 3 millones de UI/m2 por vía SC cada 2 días.

c. Condiloma acuminado: se inyecta por vía intralesional 1 millón de UI 3 veces por semana durante 3 semanas; la involución de las lesiones no es inmediata, sino que por el contrario comienza a las 4 semanas y es máxima entre las 6 y 12 semanas.

d. Herpes Zóster-Varicela: debe usarse 36 millones de UI por día, IV, durante 5 a 7 días.

e. Queratoconjuntivitis herpética: se emplea en aplicaciones tópicas; este uso todavía se encuentra en etapa experimental, y debe hacerse asociado a otros antivirales como la trifluridina y el aciclovir; la dosis recomendada es de 2.5 a 5 millones Ul/día.

f. Hepatitis B crónica: 2,5 millones de UI por día ó 5 millones 3 veces por semana, por 2 a 4 meses; ocasionalmente se han empleado dosis altas de hasta 20 millones UI cada 2 días.

g. Profilaxis de infecciones respiratorias por rinovirus: se utiliza en dosis de 5 millones de Ul/día, en aplicaciones intranasales, por 7 días.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BALFOUR, HH. Antiviral drugs. New Engl. J. Med. 340: 1255,1999.

FIELD, AK. and BIRON, KK. "The end of inocence" revisitid: resistente of herpesviruses to antiviral drugs. Clin Microbiol. Rev. 7:1, 1994.

GUBAREVA, LV. KAISU, L and HAYDEN, FG. Influenza virus neuram,inidase inhibitors. Lancet, 355: 827, 2000.

GRIFFITHS, PD. The treatment of citomegalovirus infection. J. Antimicrob Chemother. 49:243, 2002.

HAYDEN, FG. Antiviral drugs. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infections Disease. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.

JONES, RJ. and BISCAOFBERGER, N. Minireview: nucleotide prodrugs. Antiviral Res. 27: 1,1995.

WAGHORN, SL. GOA, KL. Zanamivir. Drugs 55, 725, 1998.

WAGSTAFF, AJ. FAULDS, D. and GOA, KL. Aciclovir. Drugs, 47, 153, 1994.

CAPÍTULO 98

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Edgar Samaniego.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 30 años desde el descubrimiento del "síndrome de inmunodeficiencia adquirida" o SIDA, que al inicio asomó confundido con una neumonía por Pneumocystis carinii, en un paciente de Los Angeles, caso publicado en un artículo que no atrajo mayor interés (Tabla 98.1). Desde entonces y en las dos últimas décadas, hemos presenciado singular epidemia cuya mortalidad diezmó a la población con mayor dureza que cualquier guerra mundial; en efecto, los caracteres son tan dramáticos como que 39.5 millones de personas en todo el mundo están infectadas con VIH (virus humano de inmunodeficiencia), 37.2 millones son adultos, 2.3 millones son niños, 21.8 millones han muerto y 13.2 millones de niños quedaron huérfanos. La OMS calcula que a partir del 2005 se presentan 14.000 infecciones por día, a pesar de que en USA desde al año 1996 se ha registrado decremento en la tasa de morbimortalidad. De estos enfermos e infectados asintomáticos, el 63% se encuentran en África subzahariana, pero el Ecuador no es extraño al crecimiento de la enfermedad y pese al subregistro existente, en el año 2001 se registraron 3.000 enfermos y posiblemente 20.000 infectados. Se conoce que de cada 10 pacientes con SIDA, 8 son adultos y dos niños, 6 son mujeres y 4 hombres, 6 bisexuales y 4 homosexuales. En USA el 50% de diagnóstico se ha realizado en la población negra, y en comparación con la población blanca, la tasa de nuevos diagnósticos es 7 veces más alta en hombres negros y 21 veces más alta en mujeres negras.

La infección por VIH se considera una pandemia y a pesar de que un sujeto VIH positivo, puede no desarrollar SIDA durante varios años, inexorablemente el 50% de los infectados presentará la enfermedad en el lapso de unos 10 años, con una circunstancia agravante: durante el período asintomático, el portador de la infección, sin saberlo, puede transmitir el virus a muchos más. A este elevado costo social se agrega un alto costo financiero pues entre el diagnóstico de contaminación hasta la muerte habrá que invertir unos 120.000 dólares por paciente, como promedio.

La expresión más clara del ataque con VIH, es la disminución y agotamiento de las células CD4, importante fracción del sistema inmunológico del organismo, el cual queda convertido en campo fértil para infecciones y neoplasias que terminan inexorablemente con la vida del enfermo.

Los primeros recursos terapéuticos contra el SIDA, que al conocimiento actual asoman anecdóti-

TABLA 98-I
Rasgos históricos del SIDA

Junio, 5/1981	5 casos de neumonía por Pneumocystis carimii en homosexuales masculinos
Sept. 24/1982	Se usa por 1ª vez el término "Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA
Dic. 17/1982	Reporte de primeros casos en infantes que reciben transfusiones sanguíneas
Marzo 20/1983	Aislamiento virus VIH
Marzo /1985	FDA aprueba test comercial para detectar VIH.
Marzo /1987	FDA aprueba 1ª droga activa contra SIDA: zidovudina
1991	FDA aprueba didanosina y zalcitabina y posibilidad de terapia combinada
Agosto /1995	Se aprueba el 1er inhibidor de proteasa: saquinavir Disminuye taza de mortalidad por SIDA en USA
Marzo /1996	Se establece el poder pronóstico de carga viral
Marzo /2001	Industria reduce precios y permite genéricos para Africa 1-10% del valor USA

cos: compuesto Q, péptido T, isoprinosina, CD4 solubles, etc, están registrados en la historia como documento del enfrentamiento inequitativo frente a la infección. Recién el mes de mayo de 1987 se aprobó el uso de zidobudina que lastimosamente estimuló rápida resistencia, a continuación crecieron los llamados fármacos inhibidores de transcriptasa y son, seguramente, los quimioterápicos con mayor celeridad de crecimiento, celeridad que también se extiende a las defensas del virus, por lo cual, una terapia combinada en manos de médicos expertos, es el mejor coctail para alcanzar el principal objetivo de hoy: ***"La meta de la terapia antirretroviral debería ser reducir los niveles de virus circulantes tanto como sea posible, por el mejor tiempo que se pueda".***

El virus VIH

El VIH tipo 1 como genéricamente se denomina al virus de la inmunodeficiencia humana, es esférico de 80-120 nm de diámetro, pertenece a la familia Retroviridae que contiene dos moléculas de RNA como filamento único de sentido positivo (retrovirus) rodeado por una núcleo-cápside y una cubierta lipídica externa de doble capa que proviene de la célula hospedera. (Figura 97.1). Este, a diferencia de otros virus, necesita invadir las células del sistema inmunológico (células T CD4) para reproducirse a una velocidad de 10 mil millones de copias por día, casi 120.000 virus por segundo con una vida media de dos días y una tasa de destrucción linfocitaria de 2000 millones de células por día.

En la carga genética del virus, tres genes son los más importantes pues codifican poliproteínas enzimáticas y estructurales: gag (antigeno especifico de grupo), pol (polimerasa) y env (envoltura). En cada extremo del genoma existen secuencias tipo repeticiones terminales largas (RTL) que contienen potenciadores, promotores y fragmentos para unión a diferentes factores de transcripción y traducción celular. El virión contiene 10-50 copias de la transcriptasa inversa y enzimas integrasas así como dos RNA de transferencia que se usan como plantillas para la transcriptasa inversa. Las principales proteínas intracelulares del VIH son la cápside p24 y la proteína matriz pl8, las glucoproteínas de envoltura gpl20 y gp41 tienen a su cargo la fijación y entrada a los linfocitos CD4 y se destacan en la superficie como espículas. Las dos impiden la eliminación del VIH por el sistema inmune del huésped.

Reseñar brevemente el **ciclo de vida** (replicación) del VIH permitirá comprender mejor no solo la aplicación y escogitamiento de la terapia específica, sino la selección de recursos clínicos para prevenir y combatir la enfermedad.

El ciclo vital se inicia con la aproximación del virus a la membrana de la célula CD4, la fracción gpl20 reconoce al receptor, se une y produce un cambio conformacional que facilita la aproximación a correceptores específicos para quimocinas, estos son: CCR-5 CXCR-4, con ello se produce una mayor adaptación del virus a la superficie de la célula, interviene entonces la gp41 a través de la cual se une a moléculas de fusión de modo que la envoltura viral se funde en la bicapa lipídica de la membrana celular. El bloqueo de estos complejos de fusión se consigue con drogas como maraviroc y enfuvirtide.

En el citoplasma de la célula hospedera el virión pierde la cápside y su RNA queda libre con varias enzimas que de inmediato empiezan a actuar, una de ellas, la transcriptasa inversa, TI, transcribe (copia) el RNA viral en el DNA de doble filamento. Este DNA puede permanecer sin integrarse en el citoplasma o bien, asume forma circular y migra al interior del núcleo de la célula huésped optando por la designación de DNA proviral; este se integra en el

cromosómico (genoma) del linfocito CD4 por mediación de una nueva enzima, la integrasa. Ya integrado, el genoma viral dirige la transcripción del RNA mensajero mismo que es trasladado al ribosoma hospedero para ordenar síntesis de proteínas específicas;y de esta manera comienza la producción de macromoléculas precursoras (matriz proteica, enzimas, envoltura) que luego son fraccionadas por la intervención de una tercera enzima esencial del virus, la proteasa (clivaje proteolítico); así aparecen las proteínas estructurales y enzimas víricas esenciales que luego son ensambladas para conformar nuevos viriones totalmente infectivos. (Figura 98.1)

Conformado el nuevo virion, se forma una yema en la superficie celular para cada copia producida en el linfocito T y se libera hacia el torrente sanguíneo para iniciar un nuevo ciclo. Este proceso llamado replicación viral continúa destruyendo y a la larga, agotando las células CD4 para crear una severa inmunodeficiencia que vuelve al paciente suceptible a infecciones oportunistas hasta llevarlo a la muerte, inexorable destino que caracteriza al SIDA.(Figura 98.2) Se ha demostrado que en pacientes con SIDA hasta 1 de cada 100 linfocitos CD4 aloja la partícula viral, por esto, el objetivo fundamental, por ahora, de cualquier tratamiento antiretroviral consiste en evitar la acelerada replicación del virus y su capacidad para generar mutaciones. (Tabla 98.II)

El concepto inicial de que esta infección transcurría con un largo período de latencia, sin réplica viral es erróneo, se trata de una infección muy dinámica con replicación acelerada, incluso hay un "fondo común" de linfocitos CD-4 en reposo con VIH sensibles de réplica cuya vida media es de meses o años, por esto que el tratamiento antirretroviral es prolongado y de interrumpirse la terapia, invariablemente los virus reaparecen.

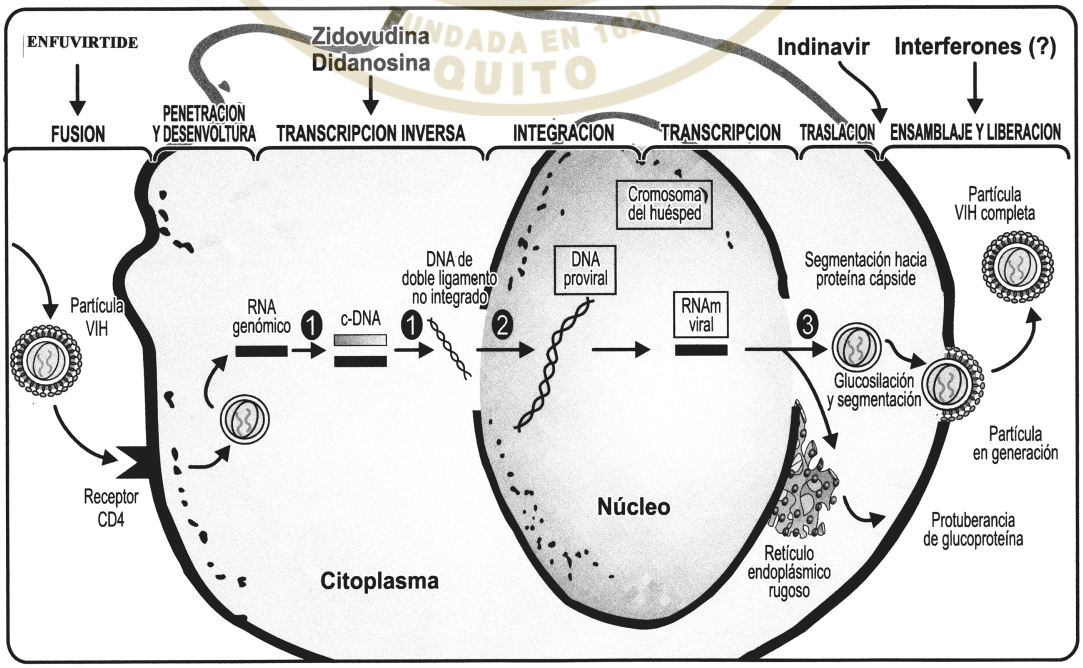
Carga viral

Es el número de copias VIH-RNA/ml de sangre que se cuantifican por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y constituye hoy el mejor factor predictivo de evolución del SIDA y desde luego, parámetro sustancial para evaluar la eficiencia de la medicación antiviral. A medida que la enfermedad progresa, los niveles de carga viral en la sangre aumentan, por tanto la terapia debe mantener la carga viral tan baja y por el mayor tiempo posible (menos de 400 copias por ml.); desde luego, a través del tiempo la carga viral cambia conforme el modelo que consta en la figura 98.2.

El contaje de células CD-4 permite al clínico conocer cuántas de estas células están disponibles para luchar contra el VIH y decidir la profilaxis de infecciones oportunistas, por tanto carga viral y contaje CD-4 se complementan y son fundamentales para monitorizar la evolución clínica del SIDA (Tabla 98.III)

Clasificación

1. Inhibidores de fusión y entrada: enfuvirtide.
2. Inhibidores de transcriptasa inversa:



98.1 Ciclo de vida del VIH y lugares de interferencia farmacológica.
1. Inversotranscriptasa, 2 Integrasa, 3. Proteasa

TABLA 98-II

Interferencias farmacológicas en la replicación del VIH

ETAPA	BLOQUEO DE:	INHIBIDORES
Fusión	La unión del virus a los linfocitos T.	Enfuvirtide
Decapsidación	La denudación de la cápsula y liberación de RNA.	Hipericina
Transcripción reversa	La formación de DNA proviral.	Zidovudina, nevirapina, estavudina
Integración	La incorporación del DNA proviral en genoma CD4.	Raltegravir
Transcripción	La formación de RNA viral.	RO24-7429
Traslación	La producción de proteínas virales.	N-butil-deoxinojirimicina, tricosantin
Ensamble	La formación de partículas funcionales de VIH.	Indinavir, saquinavir
Gemación	La liberación de viriones infecciosos.	Interferones

a. Análogos nucleósidos,
b. Análogos no nucleósidos.

3. Inhibidores de integrasa: Raltegravir.
4. Inhibidores de proteasa.
5. Afectan a la maduración del virión: Bebirimat.
6. Afectan la liberación del virión: Interferones.

NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA INVERSA (ITIAN)

- Zidovudina (AZT)
- Zalcitabina (ddC)
- Didanosina (ddl)
- Estavudina (d4T)
- Lamivudina (3TC)
- Abacavir.
- Tenofovir.
- Emtricitabina.

Mecanismo de acción

Para transformarse en productos activos, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa deben someterse a trifosforilación intracelular con la participación de enzimas dependientes del huésped, por ello los fármacos antirretrovirales no se acumulan en las células infectadas, asunto que si ocurre con el aciclovir, cuya fosforilación depende de enzimas codificadas por el virus. Estos fármacos son análogos de diferentes nucléotidos, así, la zidobudina es análogo de timidita y compite con ellos, de un lado por el lugar de unión con los nucléotidos a la TI y por otro, al incorporarse a la cadena de DNA naciente actúan como terminadores de la misma, impidiendo la unión de nuevos nucléotidos.

La DNA polimerasa alfa presente en las células de mamíferos requiere concentraciones mucho más elevadas para inhibirse (hasta 2000 veces más), lo que en parte explica el efecto selectivo de los ITIAN sobre la enzima vírica. Sin embargo, las DNA-polimerasas gama y beta presentes en mitocondrias si se afectan a las concentraciones antivirales y esa vía explicaría parte de la toxicidad de los fármacos. Por el análisis de este mecanismo con el cual trabaja ITIAN, se desprende que dejan de actuar cuando el DNA proviral ya se ha integrado al núcleo del huésped, y esto ocurre con un porcentaje importante de la población viral, en esa población no evitará la gemación y salida de nuevos virus pero reduce la posibilidad de que estos se repliquen.

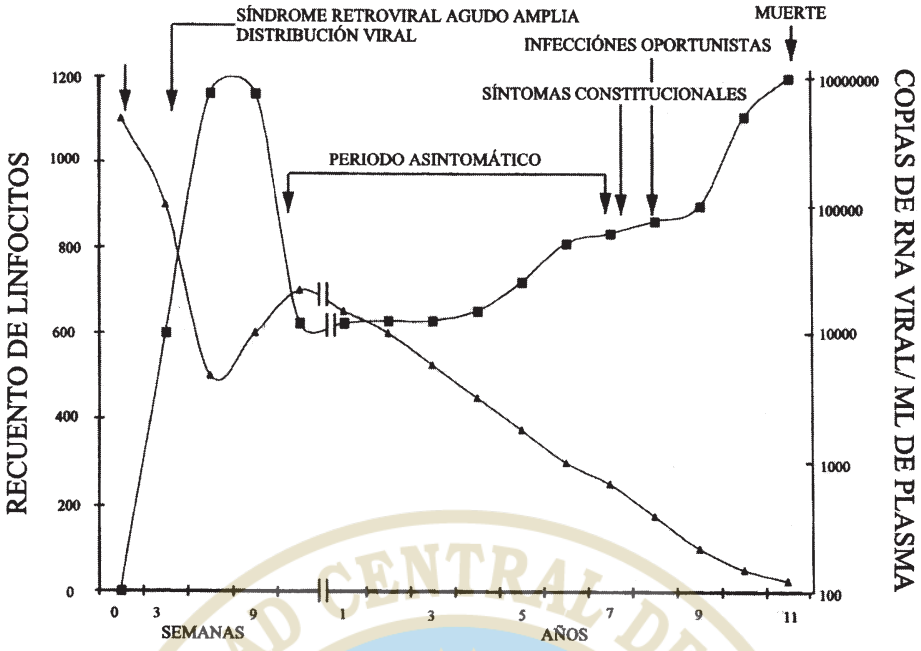
ZIDOVUDINA

Fue sintetizada en 1964 como una herramienta contra enfermedades neoplásicas y sólo en 1985 se encontró que inhibía la replicación del VIH, siendo aprobada en marzo de 1987 para el uso clínico en estados avanzados de infección por retrovirus, pues

Tabla 98-III
Líneas directrices para iniciar la terapia antirretroviral *

	VIH1 RNA (copias / ml)		
CD_4 /ml	< 5.000	5-30.000	> 30.000
< 350	si	si	si
350-500	Posible	Diferir	si
> 500	Diferir	Posible	si

* Sociedad Internacional de SIDA.



98.2 Curso clínico de una infección no tratada por VIH ■ carga viral ▲linfocitos T CD4 (Adaptado de Fanci. AS, 1996)

impide la replicación de VIH no sólo en linfocitos T sino en macrófagos y monocitos.

Lo mismo que Aciclovir, zidovudina para trabajar necesita ser trifosfatada con la participación de las enzimas timidin y difosfato quinasa; en tal condición se incorpora a la cadena en crecimiento del DNA y la paraliza.

Farmacocinética

Tiene una buena absorción oral, reducido efecto de primer paso y biodisponibilidad 60%; los alimentos interfieren con la absorción, se liga a las plasmaproteínas en 35%, con una vida media plasmática de 1.7 horas, que se prolonga en casos de afectación renal. Se metaboliza rápidamente a 1 metabolito inactivo y otro que es mielotóxico, eliminándose tanto por filtración glomerular como por secreción tubular; llega al cerebro y atraviesa la placenta.

Farmacopatología

El principal inconveniente de AZT es su toxicidad sobre médula ósea produciendo granulocitopenia y anemia, efecto reversible que puede aparecer hasta en el 40% de sidosos y 5% de infectados asintomáticos, obligando ya sea a realizar transfuciones o bien a administrar eritropoyetina. La acción mielotóxica tiene relación y aumenta con: cifras bajas de células CD4, dosis altas de zidovudina, administración crónica o enfermedad avanzada; disminuye o desaparece al mermar la dosis o retirar el fármaco, una razón adicional para usar terapia combinada. Los ITIAN producen acidosis láctica y esteatosis hepática que son raras pero de presentarse suelen ser graves.

Al comienzo del tratamiento puede asomar: náusea, vómito, cefaleas, mialgias, insomnio que desaparecen poco a poco. Son menos frecuentes úlceras esofágicas, hepatitis, pigmentación ungueal, miopatía con debilidad y dolor que suelen ser pasajeros y no exigen la suspensión del tratamiento. En animales se ha mostrado mutágena y cancerígena; en el curso del embarazo es embriotóxica y produce retardo en el crecimiento.

Resistencia

Luego de un año de uso, entre el 30 al 50% de virus se vuelven resistentes a la zidovudina por mutación de la inversotranscriptasa que sustituye varios aminoácidos, la resistencia guarda relación con la duración del tratamiento, la fase de la infección en que se aplica, el uso de uno o varios antirretrovirales y el número de linfocitos CD4.

Usos clínicos

La zidobudina y los demás fármacos antirretrovirales sólo se usan en combinación con dos o más de

ellos, pero se acepta como monoterapia durante el tercer trimestre del embarazo para prevenir la transmisión vertical, suele darse en dosis de 300 mg cada 12 horas antes del parto, 2 mg/kg en infusión continua durante la labor y 2 mg/kg cada 6 horas al neonato durante seis semanas, luego de las primeras 8 horas del nacimiento.

Dosis: Ver tabla 98.V

ZALCITABINA

Es un análogo del nucleósido natural 2-desoxicitidina de igual potencia antiviral que zidovudina pero efectiva contra cepas incluso resistentes a ella.

La absorción oral luego de dosis terapéuticas llega al 80% pero disminuye con alimentos, en pocos minutos se alcanzan concentraciones útiles de 7 ng/ml ligándose en el 4% a las proteínas del plasma, la vida media intracelular es de 2-3 horas y se elimina prácticamente sin metabolizarse por vía renal, de modo que en pacientes con falla renal hay tendencia a la acumulación.

Entre los efectos adversos destaca neuropatía periférica que suele producirse hasta en el 30% de pacientes que reciben la droga, cursa con dolor, parestesias e hipoestesia de extremidades inferiores y asoma luego de pocos meses de iniciado el tratamiento, ventajosamente este efecto es reversible con la suspensión del tratamiento, la disminución de las dosis o el incremento de células CD4. Con menor frecuencia suelen aparecer pancreatitis, úlcera esofágica, hiperglicemia y reacciones de hipersensibilidad. Es poco agresiva contra el sistema hematopoyético aunque transitoriamente puede asomar neutropenia. Es teratogénica y embriotóxica en animales.

Se usa casi siempre con zidovudina en pacientes infectados con VIH, no se indica el uso simultáneo de zalcitabina con fármacos como cloranfenicol, disulfirán, hidralazina u otros que causan neuropatía periférica.

Tabla 98-IV
Caracteres cinéticos de fármacos antirretrovirales

NOMBRE	Biodisp. %	t ½ (h) Pl.	t ½ (h) Intrac.	Union prot. %	Elim. renal % fárm.orig	Metabolismo
ABACAVIR	83	1.5	20	50	20	Glucoronoconj.
AMPRENAVIR	d	7	d	90	16	CYP.
DELAVIRDINA	85	6	d	98	< 5	CYP Glucocorono
DIDANOSINA	40	1.6	25-40	5	50	-
EFAVIRENZ	60	50	d	49	< 1	CYP Glucocorono
EMTRICITABINA	93	10	20	< 4	86	Glucorono-Oxid.
ENFUVIRTIDE	90	3.8	-	92	-	Hidrólisis
ESTAVUDINA	85	1.2	3.5	< 1	50	No conocido
INDINAVIR	65	2	d	60	25	CYP.
LAMIVUDINA	85	5-7	18	36	70	-
LOPINAVIR	20	6	d	99	3	CYP.
NELFINAVIR	20-80	5	d	98	2	CYP.
RITONAVIR	-	3-5	d	98	10	CYP.
SAQUINAVIR	4	2	d	98	1	CYP.
TENOFOVIR	40	15	60	< 5	10	-
ZALCITABINA	90	1-5	3	< 4	75	No conocido
ZIDOBUDINA	70	1-5	3-4	35	15	Glucoronor.

d = no disponible

DIDANOSINA

Con un mecanismo de acción similar a los anteriores, la didanosina es un análogo del nucleósido timidínico viral que sirve de sustrato para la transcriptasa inversa, menos potente que AZT pero atóxica en el sistema hematopoyético. (Figura 98.3)

Se absorbe por vía oral en 33%, los alimentos disminuyen las tasas de absorción y se debe evitarlos, el porcentaje de ligadura a las plasmaproteínas es muy bajo y mientras la t½ plasmática es de 1.5 horas la vida dentro del linfocito T se prolonga a 12 horas, el 20% de la concentración plasmática llega al LCR y un 15% de la concentración materna se acumula en el plasma fetal. La eliminación renal por filtración y secreción ocurre con el 60% de droga no modificada, el resto se transforma quizá por metabolismo intracelular.

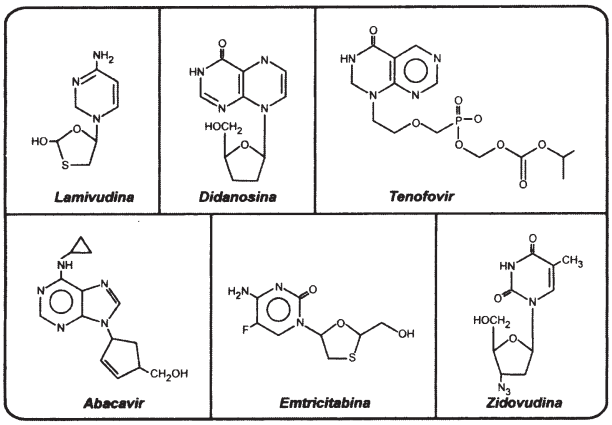
Lo mismo y con semejantes características que zalcitabina, produce neuropatía periférica más pancreatitis en cerca del 5% de pacientes, suelen asomar en los primeros meses de tratamiento y generalmente con dosis altas. Otros efectos menos frecuentes incluyen cefalea, insomnio, convulsiones, diarrea, erupciones cutáneas y sólo excepcionalmente insuficiencia hepática, acidosis láctica y cardiomiopatía. No hay datos sobre el embarazo humano pero en animales no se ha mostrado teratogénica.

La didanosina lo mismo que otros congéneres producen resistencia en grado variable y en corto tiempo, es más útil asociada que sola para tratar enfermos con VIH, sobre todo para enlentecer la evolución del trastorno.

ESTAVUDINA

Es otro nucleósido que para actuar como inhibidor de la transcriptasa reversa debe transformarse como los demás en estavudintrifostafo dentro del linfocito T. Puede administrarse conjuntamente con los alimentos y tras una dosis terapéutica se absorbe el 90%, pero es preferible que se dé con estómago vacío para acelerar el ingreso al plasma; se liga a las proteínas plasmáticas en apenas un 5% y su vida media llega a una hora. La depuración extrarrenal es la más importante pero poco se conoce de su metabolismo.

La neuropatía periférica es el efecto adverso más frecuente, afecta al 20% de pacientes pero es reversible, se presenta también pancreatitis, artritis, anemia o fiebre, sin embargo, la agresión medular es insignificante frente a los otros nucleósidos. En animales las dosis altas bloquean el paso a la etapa de blastocisto y aunque no produjeron teratogenicidad se observó aumento en la mortalidad neonatal y retardo en la osificación. En esta etapa poco es lo que se conoce sobre la especie humana.



98.3 Estructura de antirretrovirales inhibidores de transcriptasa inversa

LAMIVUDINA

También es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que evita la replicación del VIH, como inhibidor obligado del crecimiento de la cadena DNA. Ofrece una biodisponibilidad oral de 85% con un pico plasmático de concentración equivalente a 1.5 mcg/ml luego de una hora de administración, la ligadura proteica alcanza el 35%, la vida media es de 5-7 horas pero dentro de las células se mantiene entre 10 a 15 horas.

La transformación hepática es escasa, de manera que el 80% se elimina por orina en forma íntegra.

Es la menos tóxica del grupo aunque la neuropatía periférica parece ser común a todos los nucleósidos, quizá por inhibición de la polimerasa mitocondrial de DNA del huésped; a más de ello, puede presentarse, rash cutáneo, insomnio, cefalea, fotofobia y sólo con dosis altas hay agresión a las células medulares.

El uso como monoterapia genera resistencia relativamente rápida y aunque los resultados experimentales no muestran riesgo en el curso de la gestación, la inocuidad en el embarazo humano no se ha determinado.

Se indica lamivudina en adultos infectados con VIH sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con innunodeficiencia progresiva, en niños mayores de tres meses con el mismo trastorno o en combinación con otros congéneres.

ABACAVIR

Es un ITIAN indicado para los casos de resistencia a otros fármacos, se trata de un análogo de la 2-desoxiguanosina de acción muy parecida al resto de la familia con la posibilidad de resistencia a condición de que ocurran varias mutaciones.

La absorción oral es rápida y extensa dando cifras biodisponibles superiores al 85% y no se afecta por los alimentos de modo que puede administrarse con o sin ellos; la unión a proteínas del plasma ocurre en el 50%, se metaboliza por la glucoronil transferasa y alcohol dehidrogenasa para producir metabolitos inactivos. La eliminación renal se complementa con un 16% que sale por las heces. (Tabla 98.IV)

Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, náusea y vómito. El 5% de consumidores presenta reacciones alérgicas que suele asomar en las primeras semanas. Además pueden ocurrir, fiebre, dolor de garganta y tos, rash cutáneo, malestar, falta de energía.

Se administra por vía oral a razón de 300 mg dos veces por día. Comercialmente viene en combinación con AZT y 3-TC bajo el nombre de **Trizivir**.

TENOFOVIR

Es un análogo nucléotido de adenina que se presenta ya monofosfatado de modo que solo debe convertirse a difosfato para actuar inhibiendo TI como Analizador de cadena. Se presenta como disopropil fumarato que es el profármaco para dar en el organismo la sustancia activa, tenofovir, tras la intervención de esterasas séricas y tisulares.

Con los alimentos la absorción es mejor alcanzándose una biodisponibilidad del 40%, la unión a proteínas alcanza 5%, el volumen de distribución es de 1.3 L/Kg, la vida media de 17 horas eliminándose el 8% de la dosis en la orina.

Se trata de un fármaco con pocos efectos adversos que no sean los gastrointestinales comunes quizá por la baja afinidad que tiene con la DNA polimerasa gama.

Se administra en dosis de 300 mg por vía oral con los alimentos.

EMTRICITABINA

Se trata de un análogo de citidina con presencia de un átomo de F en la molécula con igual mecanismo y propiedades anti-VIH que sus congéneres. Desarrolla resistencia in vitro reemplazando el aminoácido metionina por valina en la TI viral. El 37.5% de pacientes que presentaron falta de respuesta a la droga, lo hicieron por resistencia viral.

La absorción oral es rápida y extensa, la biodisponibilidad es prácticamente del 100% y el pico de concentración plasmática se alcanza en dos horas administrada con o sin alimentos. Se une a plasmaproteínas en apenas 4% eliminándose por orina el 86% y el 14% restante por heces. Dosis en tabla 98.IV

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLÉOSIDOS (ITINN)

- Nevirapina
- Delavirdina
- Efavirenz
- Etravirine

NEVIRAPINA

Es otro inhibidor de la transcriptasa inversa que no compite con el patrón ni con los trifosfatos nucleótidos pero que al bloquear la DNA polimerasa impide la elongación de la cadena de DNA dentro del proceso de replicación viral. Tiene una excelente absorción oral de modo que la biodisponibilidad alcanza el 95% con una concentración plasmática pico a las 4 horas, se une a las proteínas plasmáticas en 60%, el sistema del citocromo P450 lo convierte en metabolitos hidroxilados, para luego difundirse ampliamente en los tejidos de modo que atraviesa la placenta y sale por la leche materna. La eliminación renal se hace en gran parte por metabolitos, escasa cantidad como sustancia activa.

La principal reacción adversa es el exantema acompañado o no de prurito y que se ubica en extremidades, cara y tronco. Con menor frecuencia ocurre náusea, fatiga, fiebre, cefalea, somnolencia, lesiones orales, conjuntivitis, dolores articulares o musculares.

Como puede provocar trastornos hepáticos, antes de usarla conviene monitorizar esta función o suspenderla si las pruebas clínicas o de laboratorio indican afección funcional del hígado o presencia de exantema. No se indica esta sustancia para monoterapia sino exclusivamente en terapia combinada para tratar pacientes infectados con VIH-1, o con innunodeficiencia avanzada o progresiva.

La presencia de cepas resistentes es común aunque no suele ser cruzada con los nucleósidos inhibido-

res de transcriptasa y es improbable, por el mecanismo diferente de acción, con los inhibidores de proteasa.

EFAVIRENZ

Es un potente inhibidor de TI, lo hace a concentraciones nanomolares con un mecanismo similar al de nevirapina, esto es, por inhibición no competitiva.

Tiene buena biodisponibilidad oral (70%) y mejora con comidas ricas en grasa, la vida media tan larga de 75 horas permite administrarla una sola vez al día. La unión con proteinas es alta, 99% con escasa llegada al SNC; es afectada por el sistema CYP y cerca del 16% no afectado sale por heces.

Entre las reacciones no deseadas asoman síntomas neurológicos como vértigo, cefalea, insomnio, pesadillas, alucinaciones o trastornos sicóticos. Hay manifestaciones dermatológicas como reacción maculopapular que desaparece con antihistamínicos.

Puesto que interacciona con el sistema del citocromo P-450, habrá interacciones con los fármacos que son afectados por el; pero con los otros antirretrovirales sólo se usa en combinación con inhibidores de proteasa.

INHIBIDORES DE INTEGRASA

Raltegravir. Es un antirretroviral que inhibe la actividad catalítica de la integrasa del VIH-1, enzima codificada para facilitar la replicación del virus; esto es, previene la inserción covalente del DNA proviral en el genoma de la célula huésped. Pese a que muestra buena absorción digestiva, no se ha determinado su biodisponibilidad cuyo pico plasmático de concentración se alcanza en 3 horas; tampoco se conoce bien su vida media de eliminación pero circula en el plasma unido en 85% a las proteínas. Se inactiva por glucuroconjugación y se eliminan los metabolitos por vía renal.

Provoca cefalea, insomnio, fatiga, astenia, miopatía, rabdomiolisis. Favorece la instalación de infecciones herpéticas y nefrolitiasis. Rinde mejor y retarda la presencia de resistencia si se administra en combinación. Dosis en tabla 98-V.

INHIBIDORES DE PROTEASA

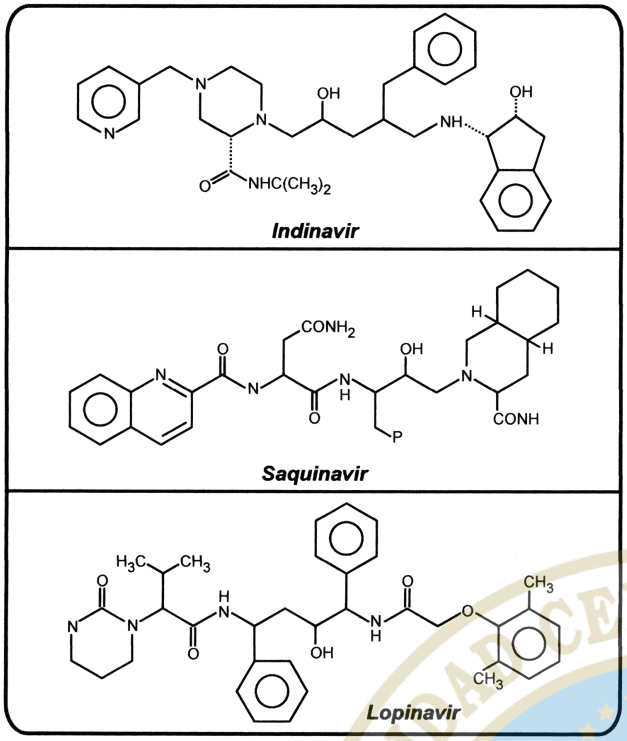
- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Amprenavir
- Atazanavir
- Lopinavir.
- Tipranavir
- Darunavir

Todos estos fármacos son inhibidores selectivos y potentes de la proteasa aspártica del VIH-1 y VIH-2, enzima crucial para degradar a los polipéptidos precursores del virus y reordenar las proteínas y enzimas estructurales, dentro de un proceso conocido como “producción de partes orgánicas”; de este modo se inhibe la maduración de los viriones y los virus que resultan no son infectantes; por manera que este tipo de sustancias son activas en células con infecciones agudas y crónicas.

Durante el proceso de replicación del VIH la expresión génica gag y pol da lugar a precursores proteicos que deben ser procesados para constituir proteínas funcionales más pequeñas necesarias para la integridad funcional, maduración e infectividad de los virus; entre esas estructuras constan: TI, proteasa, integrasa, RNAasa y las proteínas de la cápside. Este procesamiento de las proteínas gag y pol lo realiza la proteasa durante la gemación del virus, por tanto, los inhibidores de proteasa dan lugar a viriones inmaduros y no infecciosos, aunque escapen de la célula hospedera.

Saquinavir fue el primer fármaco del grupo aprobado para atacar al VIH, es más activo para inhibir la proteasa viral que la humana en 50.000 veces por lo que tiene una baja citotoxicidad; se absorbe luego de la administración oral cerca del 30% pero tiene alto efecto de primer paso, de modo que la biodisponibilidad oral apenas llega a 4%, la ligadura a las proteínas del plasma llega al 98%, la distribución tisular es amplia con cerca de 70 litros como volumen de distribución pero no alcanza el tejido cerebral; es afectado en el hígado por la enzima CYP3A4 en más 90%; su eliminación es fundamentalmente hepática, 98%.

Se trata de un antirretroviral de buena tolerancia con efectos adversos relacionados con el aparato digestivo: diarrea lo más frecuente, náusea, malestar abdominal, úlceras de la boca y cefalea. Las interacciones de saquinavir están relacionadas sobre todo con las drogas que afectan el funcionamiento del sistema citocromo P-450, así, los inductores del sistema como: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina disminuyen las concentraciones plasmáticas de saquinavir; en cambio los inhibidores de la enzima como ketoconazol, terfenadina, astemizol aumentan las concentraciones. (Tabla 98.V)



98.4 Estructura de antirretrovirales inhibidores de proteasa.

El **indinavir** es efectivo en todas las etapas de la infección de VIH, no sufre transformación intracelular y por esto es activo en linfocitos T, monocitos y células en reposo; muestra mejor absorción oral que saquinavir con fuerte influencia de los alimentos por lo que las dosis deben administrarse con estómago vacío; en el hígado se forman siete metabolitos que se eliminan especialmente por heces y apenas 20% sale por orina sin ningún cambio.

Entre las reacciones adversas esta sustancia puede producir nefrolitiasis y nefrotoxicidad con disminución de incidencia y gravedad si al mismo tiempo se hidrata adecuadamente al paciente. Reacciones menos frecuentes y severas que no obligan a la suspensión del tratamiento son: rash, aumento de bilirrubina, dolor abdominal, alteraciones del gusto, aumento de las transaminasas. Tanto con dosis terapéuticas luego de 24 semanas como con dosis subterapéuticas se producen mutaciones en 3 a 11 aminoácidos de la proteasa viral que confieren resistencia no sólo al indinavir sino para el resto de inhibidores de proteasa. Dada la participación del sistema citocromo P-450 en el metabolismo de indinavir, los inhibidores como ketoconazol aumentan las concentraciones plasmáticas, en cambio didanosina disminuye sus concentraciones y se contraindica la administración conjunta con astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, pues conllevan reacciones adversas graves.

Ritonavir es un potente inhibidor competitivo peptidomimético de la proteasa del VIH y además, un potente inhibidor de la actividad de varias isoenzimas del sistema citocromo P-450 del hígado, por cuya razón la coadministración con ciertos fármacos altera las concentraciones plasmáticas, así: claritromicina, desipramina, saquinavir y teofilina incrementan considerablemente las concentraciones y es necesario ajustar adecuadamente las dosis; en cambio con disulfiran o metronidazol se producen reacciones tipo disulfiran dado el contenido de alcohol que tienen las preparaciones farmacéuticas de ritonavir.

La absorción oral es buena y mejora cuando se administra con alimentos, el pico de concentración plasmática se alcanza en un par de horas, la vida media llega a 3 horas con un porcentaje de ligadura a las proteínas del 90%. Se elimina por vía renal sobre todo bajo la forma de metabolitos y escasa cantidad inalterada. Se recomienda mantener las cápsulas en refrigeración y administrar el fármaco con las comidas.

Al comenzar el tratamiento puede haber náusea, diarrea, dolor abdominal o vómito que por lo regular desaparece a las pocas semanas de tratamiento; alrededor del 27% de pacientes presentan parestesias alrededor de la boca, otros en manos y pies, los triglicéridos aumentan en 200% y el colesterol 40%. No se ha demostrado que produzcan alteraciones teratogénicas o embriotóxicas y a pesar de que los estudios en animales no son predictivos de los trastornos neonatales en humanos, ritonavir sólo se recomienda cuando es estrictamente requerido durante el embarazo. En hemofílicos, aumenta el riesgo de hemorragia espontánea.

El **nelfinavir** es un inhibidor no peptídico de la proteasa con buen índice terapéutico, también inhibidor de la isozima CYP3A y se metaboliza por el sistema citocromo P-450; la absorción oral es aceptable luego de la administración de tabletas o polvo para suspensión, la vida media de eliminación es de 5 horas, pero la administración con alimentos favorece su biodisponibilidad. El principal efecto indeseable es la diarrea aunque también se ha observado dolor abdominal, náusea, flatulencia, rash cutáneo, leucopenia, disminución de hemoglobina. En raras ocasiones puede producir hiperglicemia. Las interacciones son similares a las de otros inhibidores de proteasa.

El **amprenavir** es una aminosulfona que funciona como inhibidor no peptídico del centro activo de la protesa viral, tiene buena absorción oral que se afecta poco con los alimentos salvo que tenga mucha grasa, misma que debe ser evitada. Se traslada en el plasma unido en

Tabla 98-V
Posología y presentaciones de fármacos antirretrovirales

DROGAS	DOSIS	PRESENTACIONES
ABACAVIR (Ziagen)	Oral 300 mg c/12h. Oral: 600 mg Qd.	Tab 300 mg. Sol. oral 20 mg/ml.
AMPRENAVIR (Agenerase)	Oral 1200 mg c/12 h.	Cap. 50 y 150 mg Sol.15 mg/ml. 240 ml.
ATAZANAVIR (Reyataz)	Oral 300-400 mg/día con alimentos	Cáp. 150 y 300 mg
DARUNAVIR (Prezista)	Oral 600 mg bid.	Tab. 300 y 600 mg
DELAVIRDINA (Rescriptor)	Oral 400 mg c/8 h.	Tab. 100 mg. 200 mg
DIDANOSINA (Videx)	Oral 200 mg c/12 h. 400 mg Q.D.	Tab.25,100,150,200 mg Cap: 125, 200, 250 y 400 mg Sol oral 10 mg/ml
EFAVIRENZ (Sustiva)	Oral 600 mg. H.S.	Tab. 600 mg Cáp. 50,100 y 200 mg
ENFUVIRTIDE (Fuzeon)	S.C. 90 mg c/12 h.	Vials 90 mg/1.1 ml
EMTRICITABINA (Emtriva)	Oral 200 mg /día	Sol oral 10mg/ml Cáp. 200 mg.
ESTAVUDINA (Zerit)	Oral 30-40 mg c/12h.	Cáp. 15,30-40 mg Sol. 1 mg/ml.
INDINAVIR (Crixivan)	Oral 800 mg c/8 h.	Cáp 200 y 400 mg
LAMIVUDINA (Epivir)	Oral 150 mg c/12 h. Oral 300 mg Qd.	Tab. 150 mg -300 mg Jbe. 10 mg / ml
LOPINAVIR+RITONAVIR (Kaletra)	Oral 200/100 o 400/200 mg c/12 h.	Tab. 200 / 100 mg Sol oral 80/20 /ml
MARAVIROC (Selzentry)	Oral 300 - 600 mg bid	Tab. 150 y 300 mg
NELFINAVIR (Viracept)	Oral 750 mg c/8 h.	Tab. 250 mg y 650 mg
NEVIRAPINA (Viramune)	Oral 200 mg c/12-24 h	Tab. 200 mg Sol. Or. 50 mg/5 ml
RALTEGRAVIR (Isentress)	Or. 400 mg bid	Tab. 400 mg
RITONAVIR (Norvir)	Oral 600 mg c/12 h.	Cáp. 100 mg Sol oral 80 mg/ml
TRIPRAMAVIR (Aptivus)	Solo uso con Ritonavir	Cap. 250 mg
SAQUINAVIR (Invirase, Fortovase)	Oral 600 mg c/8 h.	Cáp. 200 mg Tab. 400 mg
TENOFOVIR (Viread)	Oral 300 mg Qd.	Tab. 300 mg.
ZALCITABINA (Hivid)	Oral 0.75 mg c/8 h.	Tab. 0.75 mg
ZIDOVUDINA (Retrovir)	Or. 200-600 mg. c/12 h. IV. 6 mg/kg/día, dosis divd.	Cáp. 100 mg. Tab. 300 Amp. 200 mg. Sol. Or. Sol IV 10 mg/ml

90% a las proteínas sobre todo la glicoproteína, en el hígado es metabolizado por la isozima CYP3A4 y sus metabolitos sobre todo escapan por la bilis.

En general es bastante bien tolerado, produce alteraciones digestivas, hiperglicemia, cefalea, parestesias, fatiga y luego de varias semanas puede asomar exantema de resolución espontánea.

Cuando se administra conjuntamente con ritonavir, este inhibe la isozima hepática que lo degrada de modo que amprenavir puede bajarse la dosis a la mitad.

Existe en el mercado una prodroga, el **fosamprenavir** comercializado bajo el nombre de **Lexiva**, que es catabolizado en el organismo a amprenavir, de modo que los caracteres dinámicos son los que corresponde al producto activo.

El **lopinavir** tiene semejanza química con el ritonavir pero es 10 veces más potente que el, e igual induce aparición de virus farmacorresistentes. Del mismo modo que en el caso de amprenavir, al ser metabolizado por CYP3A4, esta isozima es inhibida fuertemente por ritonavir, de modo que los niveles plasmáticos de lopinavir aumentan significativamente a más de que ritonovir favorece la absorción de lopinavir. Por este tipo de interacción, lopinavir se da conjuntamente con ritonavir en una proporción de 4:1.

Se tolera bastante bien, algunas manifestaciones digestivas como diarrea, náusea y vómito son supera-

bles, aumenta además colesterol y triglicéridos. Tómese en cuenta las interacciones que resultarán de unir fármacos inductores o inhibidores del sistema P-450.

Debe tenerse presente que todos los inhibidores de proteasa producen redistribución de la grasa con anormalidades en los lipidos especialmente aumento de triglicéridos y colesterol, que conlleva riesgo potencial de trastornos cardiovasculares, muchas veces severos.

INHIBIDORES DE FUSIÓN Y ENTRADA

ENFUVIRTIDE O FUZEON

Es un péptido sintético de 38 aminoácidos que inhibe la fusión del virus VIH-1 con las células CD4, para ello se une a la fracción gp41 del virus e impide su ligazón con el receptor de membrana. No obstante su inicial uso en clínica, a nivel experimental se ha observado que los virus poco sensibles de los pacientes sufren mutaciones en gp41 exhibiendo cambios mutacionales de varios aminoácidos en la fracción gp.

Su constitución peptídica hace difícil la administración oral, tras administración parenteral alcanza 90% de biodisponibilidad absoluta, circula unido a proteínas en 92% tanto a albúminas como alfa-1 glicoproteína. Se degrada mediante hidrólisis de la cadena peptídica.

Como reacciones adversas de carácter local produce dolor, induración, prurito, eritema, equimosis en el sitio de la inyección. Como molestias generales, diarrea, náusea, fatiga, aumento de casos de neumonía bacteriana, excepcionalmente síndrome de Guillen-Barre, fiebre y neutropenia. Debe administrarse por vía subcutánea a razón de 90 mg cada 12 horas cambiando cada vez el sitio de la inyección.

Maraviroc.- Es otra sustancia que interfiere con la penetración del virus en las células CD4 actuando como un antagonista correpresor del receptor de citoquina CCR5. Se administra por vía oral alcanzando el pico de concentración plasmática a las 2 horas, circula unido en 76% a las proteínas del plasma y posee un amplísimo volumen de distribución. Se inactiva en el hígado con intervención del CYP3A y ofrece una vida media de 14-18 horas.

Entre las reacciones adversas se encuentran: infecciones del tracto respiratorio superior, tos, fiebre, rash cutáneo, vértigo. Solamente se recomienda administrarlo en asociación con otro fármaco anti-VIH, según dosis que consta en la tabla 98-V.

Tabla 98-VI
Antirretrovirales recomendados para tratamiento inicial *

	ITIAN	IP
A) Recomendación de preferencia	ZDV + didanosina Z DV + lamivudina d4T + didanosina d4T + lamivudina ZDV + zalcitabina didanosina + lamivudina	Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir(cáp blandas) Saquinavir + ritonavir Efavirenz
B) Recomendación alternativa	1 Nevirapina + 2 ITIAN 2 Abacavir + ZDV + lamivudina 3 Amprenavir + ZDV + zalcitavina	
C) No recomendados	Hidroxiurea en combinación con otros Amprenavir + ritonavir Nelfinavir + ritonavir Todas las monoterapias Saquinavir(cápsulas duras de gelatina con cualquier combinación)	

* Son marcos de referencia, ninguna combinación tiene cinturón de seguridad; el médico inteligente adopta la terapia para cada paciente en cada circunstancia.

* Una referencia de mayor holgura
   a) 2 ITIAN combine con 1 o 2 IP
   b) 3 ITIAN
   c) 2 ITIAN combine con 1 ITINN

MULTITERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A más de la severidad de la inmunodeficiencia adquirida, en el tratamiento medicamentoso específico se ha de contar con la aparición de resistencia viral a los fármacos, destino inexorable que mermó altamente la vida de enfermos hasta el advenimiento de nuevas sustancias, las mismas que aplicadas en regímenes combinados han disminuído el tiempo de aparición de resistencia, han prolongado la vida y mejorado su calidad, siempre que sean manejadas con los recursos de monitoreo y registro hoy disponibles y por manos expertas. (Tabla 98.VI)

Es de esperar que las campañas estatales y privadas para protegerse de la adquisición de la enfermedad den resultados mas halagadores de los obtenidos hasta hoy, en todo caso debe tenerse presente que:

- La decisión de iniciar la terapia antirretroviral estará basada en el grado de inmunosupresión y el riesgo de progresión según indiquen las cifras de CD4 y carga viral, debiendo el paciente, comprender las razones del tratamiento, la necesidad de adherirse férreamente a la terapia, concienciar la necesidad de iniciar y mantener la terapia.

- La elección de terapia bi, tri o polimedicamentosa se basará en la potencia, eficacia, tolerabilidad, conveniencia, toxicidad a largo plazo, costos, interacciones sobre sinergismos y antagonismos entre los fármacos antirretrovirales y aquellos que por necesidad de las complicaciones deban aplicarse.

- La carga viral de arranque es predictiva de la respuesta y determina el régimen medicamentoso a seguir, mejor pronóstico cuando la carga es más baja.

- La supresión total de la carga viral es imposible, pero debe tratarse que sea la más baja que se pueda alcanzar.

- Monitorizar la eficacia/falla de la terapia con regularidad permitirá amoldar estrategias orientadas a mejorar la respuesta, debiendo buscarse estudios de resistencia para racionalizar la selección de la terapia.

- El elevado costo de estos tratamientos obliga una política estatal para disponer de genéricos y favorecer el acceso a la terapia.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BOUCHER, C. and LARDER, B.: HIV variation: Consequences for antiviral therapy and disease progression. Reviews in Medical Virology 5:7, 1995.

CARR A, SAMARAS, K et al. "Patogénesis of HIV-1 protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hiperlipidemia, and insulin resistance." Lancet, 352:1881, 1998

COLLIER, AC. et. al. Treatment of human inmunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine. N. Engl. J. Med. 334: 1011, 1996.

COEN DM, Richman DD. Antiviral agents. In: Knipe. DM et al: Fiels virology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006.

DEEKS, SG, LIEGLER T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med. 344:472,2001.

DUDLEY, M.N. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. J. Infect. Dis. 171: 599, 1995.

HAMMER SM Management of newly diagnosed HIV infection N Engl J Med 353:1702, 2005

HAYLIR DV. Et al. Drug succeptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir containing regimens. JAMA, 283: 229, 2000.

http// www.ctv.es/USERS/fbardo/vihefa.htlm.

http// www.hivatis-org/upguida.htlm.

JONES, R.J. and BISCAOFBERGER, N. Minireview: nucleotide prodrugs. Antiviral Res. 27: 1, 1995.

LIPSKY, J.J.: Zalcitabine and didanosine. Lancet 341:30, 1993.

MOCROFT, A. et al.: Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2625 patients. BMJ. 314:409, 1997.

RAINEY, PM. HIV drug interaction: the good, tha bad and the other.Ther Drug Monet. 24:26, 2002

RICHMAN, D.D.: Resistance drug failure and desease progresión. AIDS Research and Human Retroviruses 10: 901, 1994.

RUBIO, R. et al. Recomendaciones de GESIDA / Plan nacional sobre el SIDA, respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por VIH en el año 2002. Enf Infect Microbiol Clin., 20:244, 2002.

SALAS, C. et al. Discrepancias between Protease Inhibitor concentrations and Viral Load in Reservoirs and Santuary Sites in Human Inmunodeficiency Virus-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother, 47 (1): 238, 2003.

WENSEMG AM et al. Prevalence of drug-resistant HIV1 variants in untreated individuáis in Europe: implications for clinical management J. Infect Dis 192:958, 2005

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 99

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Edgar Samaniego R.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis afecta a un billón de personas en todo el mundo y a pesar de la quimioterapia y las acciones de prevención, provoca la muerte de tres millones de personas por año. En la década anterior la incidencia aumentó, probablemente por la presencia del SIDA, farmacodependencia, pobreza y movimientos migratorios.

La enfermedad se desarrolla sólo en una pequeña proporción de individuos infectados con Mycobacterium tuberculosis, (que es la especie más frecuente), M. bovis y en pocos casos con M. africanum. El único reservorio de M. tuberculosis lo constituye la especie humana. La bacteria generalmente es propagada por pequeñas gotitas de saliva o secreciones respiratorias que son dispersadas por el aire por pacientes con enfermedad pulmonar o laríngea. Los niños constituyen los individuos de más alto riesgo sobre todo en el medio familiar. M. bovis es transmitido a través de la leche de vacas enfermas.

La quimioterapia antituberculosa apunta a eliminar rápidamente los bacilos, prevenir las recaídas y evitar el desarrollo de resistencia; para cumplir tal objetivo, en cada paciente deben seleccionarse dos o más antimicrobianos de elevada efectividad, mantener el tratamiento por 3-6 meses luego de haber negativizado las muestras de esputo y desde luego, agregar racionales métodos de epidemiología sanitaria. El tratamiento de los casos bacilíferos positivos es prioritario, cuando se presuma un caso activo de tuberculosis, deberá iniciarse el tratamiento aun cuando no se tengan resultados de laboratorio, y estos son los pocos casos que hoy requieren hospitalización, el resto reciben tratamiento domiciliario.

Clasificación de las drogas antituberculosas.

1. Drogas principales o de primera elección:

   a. Isoniazida
   b. Rifampicina
   c. Etambutol
   d. Estreptomicina
   e. Pirazinamida.

2. Drogas menores o secundarias:

   a. Etionamida
   b. Cicloserina
   c. Capreomicina
   d. Ácido paraminosalicílico

PROPIEDADES DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

Acción bactericida

La replicación y actividad metabólica del M. tuberculosis está fuertemente influenciada por la presencia de oxígeno y el pH del medio, por esto las cavidades pulmonares son óptimas para la división del bacilo, lo que no ocurre al interior de los macrófagos. Por tanto, la acción bactericida de las drogas antituberculosas será variable y dependerá de la población de bacilos a la cual se quiera afectar.

La isoniazida no tiene rival en potencia bactericida ya que diezma la población de bacilos a los pocos días de iniciado el tratamiento. La rifampicina y el etambutol son moderadamente activos, mientras que la estreptomicina, pirazinamida y tioacetazona tienen poca o ninguna acción bactericida.

La intensidad de la acción bactericida está determinada por la rapidez con que desaparece el bacilo tuberculoso del esputo durante los primeros días de tratamiento.

Acción esterilizante

La actividad esterilizante de un régimen de tratamiento determina la duración de la terapia. La rifampicina y la pirazinamida son particularmente efectivas en eliminar las subpoblaciones de bacilos que no responden a otras drogas. La rifampicina es eficaz contra bacilos latentes o intermitentemente activos porque puede destruir estos microorganismos durante cortos intervalos.

La pirazinamida que es activa en medio ácido, será eficaz únicamente en zonas de inflamación aguda y contra los bacilos inactivos que se encuentran dentro de los macrófagos. No es efectiva durante la fase tardía del tratamiento, después que la respuesta inflamatoria ha cedido.

Inhibición de la resistencia adquirida

Los bacilos tuberculosos desarrollan resistencia no plasmídica en forma rápida contra los antibióticos específicos, esta resistencia es **primaria** cuando los bacilos sensibles la adquieren en el curso del tratamiento, y **adquirida** cuando el bacilo previamente resistente es sometido a nueva quimioterapia y responde a diseminación de los bacilos resistentes. La primera se evita usando terapias combinadas hasta alcanzar la esterilización completa de las lesiones, a sabiendas que una bacteria mutante asoma por cada 100 millones de bacterias sensibles. La resistencia adquirida se combate con medidas higiénicas, aislamiento de pacientes en fase activa e identificación temprana de bacilos mutantes, esta identificación a veces es muy lenta, pero hoy se dispone de técnicas de epidemiología molecular que facilitan y aceleran el trabajo.

El mecanismo de resistencia es la mutación genética que se encuentra bien monitorizada para cada tipo de fármaco, así: isoniazida estimula la mutación de los genes **katG** e **inhA** que ordenan la producción de enzimas necesarias para la acción de la droga; la resistencia a rifampicina y sus dos congéneres rifabutina y rifapentina se debe a mutaciones localizadas en el gen **rpoB** encargado de codificar la enzima RNA polimerasa; la resistencia a estreptomicina está codificada en los genes **rpsL** y **rrs** que expresan la síntesis de proteínas ribosomales encargadas de permitir la unión del aminoglucósido al receptor (capítulo 87)

Si bien la resistencia a isoniazida es la más extendida, cerca del 10% de cepas lo son, cada vez asoman cepas resistentes a dos o más antibióticos, especialmente para INH y rifampicina, se designan como cepas multirresistentes que suelen acumular mutaciones genéticas; en efecto, una cepa que primero mutó en el gen inhA y es portadora de ella, luego adopta mutación en el gen rpoB, haciéndose insensible a isoniazida y rifampicina, respectivamente. La quimioterapia multidroga alcanza un efecto bactericida y esterilizante en corto tiempo, evitando estas mutaciones o la existencia de bacilos "silenciosos" entre los cuales pueden haber mutantes resistentes que favorecen la reactivación de la enfermedad y la diseminación de los bacilos.

La isoniazida y rifampicina son efectivas para suprimir la proliferación de resistentes mutantes de otras drogas ya que el efecto inhibitorio de ambas es sostenido, aun cuando la administración de las dosis haya sido irregular. La estreptomicina, el etambutol y pirazinamida son menos efectivas en este aspecto.

1. ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA ELECCIÓN

a) ISONIAZIDA (INH)

Efectos y mecanismo de acción

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico) está indicada para todas las formas de tuberculosis. Es bactericida para las bacterias intracelulares

como extracelulares y actúa interfiriendo con la biosíntesis del ácido micólico de la pared celular. A este quimioterápico se lo considera el mejor agente antituberculoso por su eficacia, baja toxicidad y coste de tratamiento. Puede darse como única droga para la profilaxis tuberculosa, pero para el tratamiento de la enfermedad debe administrarse siempre en combinación con otros agentes antifímicos. (Fig. 99.1).

Farmacocinética

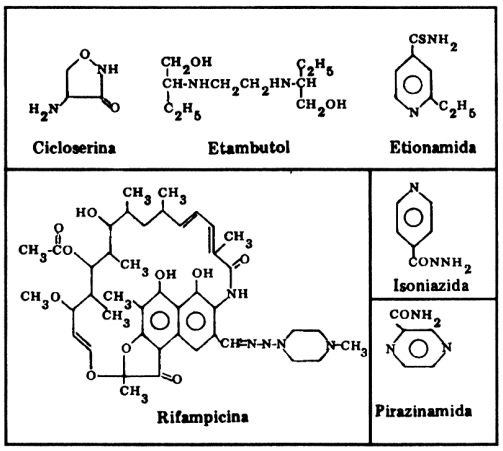
La biodisponibilidad de la isoniazida es de aproximadamente 90% a pesar de que existe un efecto de primer paso, significativo. El tiempo para obtener el máximo efecto es de una a dos horas. Su ligazón a las proteínas plasmáticas es clínicamente insignificante.

La isoniazida se difunde rápidamente por todos los líquidos corporales, tejidos y órganos; atraviesa la placenta. La concentración de isoniazida en la leche materna es de aproximadamente 20%. Sobre el 70% de la dosis se excreta por la orina en 24 horas.

Se metaboliza casi completamente por acetilación enzimática y dehidrazinación. Casi la mitad de los pacientes son acetiladores rápidos (vida media promedio 1,1+0.2 horas) y la otra mitad, acetiladores lentos (vida media promedio 3+0,8 horas). Este amplio rango de concentraciones plasmáticas tiene poca relevancia en la eficacia o seguridad, a pesar de que las concentraciones tóxicas se alcanzan más rápidamente en acetiladores lentos con función renal disminuida.

Farmacopatología

Las dos más importantes reacciones adversas son neuropatía periférica y hepatitis. El metabolismo



99.1 Moléculas correpondientes a drogas antituberculosas

de la isoniazida se caracteriza por incrementar la excreción de piridoxina, lo cual puede dar origen a **neuritis periférica**, especialmente cuando se administran grandes dosis. Esta reacción ocurre más frecuentemente en pacientes mal nutridos. La incidencia en adultos es de cerca del 10% cuando las dosis son entre 8 a 10 mg/Kg. Para su tratamiento se utiliza la piridoxina en dosis de 50 a 100 mg diariamente. En razón de que neuritis periférica no siempre se revierte completamente, algunos clínicos administran piridoxina en forma rutinaria en dosis de 10 a 50 mg diarios en todo paciente que reciba isoniazida, especialmente en aquellos que son diabéticos, alcohólicos o mal nutridos. La deficiencia de piridoxina puede deberse a un fenómeno de competición de la isoniazida por la enzima apotriptofanasa. La neuritis periférica inducida por la isoniazida es rara en niños.

El daño tóxico mayor de la isoniazida es la **hepatitis** y su frecuencia se incrementa con el consumo de alcohol. Es rara en individuos menores de 35 años. Se ha establecido que tiene una mortalidad del 7%.

En todo paciente que reciba isoniazida deberán realizarse análisis de función hepática en forma periódica y se prestará atención a síntomas prodrómicos como: fatiga, astenia, anorexia, náusea o vómito. La suspensión de la isoniazida en esta fase puede prevenir el progreso del daño hepático. Se sabe que los niveles de transaminasas séricas se elevan durante las primeras semanas de tratamiento en por lo menos el 10% de pacientes. Estos valores pueden retornar a la normalidad poco tiempo después, sin que aparezcan síntomas clínicos de hepatitis y no siendo necesario descontinuar el tratamiento. Sin embargo, algunos clínicos recomiendan interrumpir la administración de isoniazida si los niveles de transaminasas exceden tres veces lo normal.

En menos del 1 % de pacientes tratados con isoniazida ocurren convulsiones y de hecho, ciertos individuos con antecedentes convulsivos reciben isoniazida sin problema. Debido a que la fenitoína puede ser potenciada por la isoniazida, especialmente en sujetos acetiladores lentos, deberá dosificarse el nivel sanguíneo de fenitoína y reducir su dosis en caso necesario.

Ocasionalmente en pacientes que reciben dosis altas de isoniazida pueden precipitarse episodios psicóticos generalmente reversibles. Se han descrito artralgias, artritis, lo mismo que trastornos gastrointestinales, hematológicos, metabólicos y endocrinos.

Es probable que algunas otras reacciones reportadas, incluyendo vasculitis con anticuerpos

antinucleares, pueden ser manifestaciones de hipersensibilidad que simulan lupus eritematoso sistémico.

La isoniazida está contraindicada en pacientes que desarrollen signos severos de hipersensibilidad o hepatitis inducida por la droga.

No se han observado anormalidades congénitas relacionadas con este fármaco.

Dosis y preparaciones

Para un efecto terapéutico máximo y conveniente, la INH deberá administrarse por vía oral, aunque puede ser dada parenteralmente si la vía oral está impedida. En casos críticos pueden utilizarse ambas vías hasta obtener la mejoría clínica deseada.

Para quimioprofilaxis los adultos recibirán 5 mg/Kg/día hasta 300 mg diarios en una sola dosis por vía oral. Para quimioterapia 5 mg/Kg/día combinados con otros fármacos antituberculosos. Cuando el esquema terapéutico es de 2 veces por semana se prescribirá en dosis de 15 mg/Kg hasta un máximo de 900 mg 2 veces a la semana.

Infantes y niños con tuberculosis activa recibirán de 10 a 20 mg/Kg diariamente, dependiendo de la severidad de la infección, en una o varias tomas. Para la prevención se utilizarán de 10 a 15 mg diariamente hasta un máximo de 300 mg diarios.

b) RIFAMPICINA

La rifampicina es un derivado semisintético de la rifamicina B la cual se obtiene del Streptomyces mediterranei. Este antibiótico representa la mayor contribución a la terapia de la tuberculosis desde la introducción de la isoniazida

Efectos farmacológicos

Está indicada tanto para el tratamiento inicial como para el tratamiento de tuberculosis crónica. Es un antibiótico de amplio espectro que a más de afectar a micobacterias tiene acción sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos. (tabla 99.I) In vitro e in vivo tiene un marcado efecto bactericida contra M. tuberculosis intra y extracelular. M. bobis y casi todas las cepas de M. kansasii, algunas bacterias de escotocromógenos (micobacterias del grupo II) y pocas cepas de micobacterias del grupo III no fotocromógenas son inhibidas por concentraciones bajas de este antibiótico. El M. leprae requiere concentraciones más altas que el tuberculosis. (Capítulo 100)

La rifampicina es más activa durante la multiplicación celular, pero también parece tener algún efecto sobre las células en reposo. Inhibe la síntesis bacteriana de RNA por ligadura a la subunidad B de la RNA polimerasa dependiente de DNA; por consiguiente impide la unión de la enzima al DNA que resulta en un bloqueo de la transcripción de RNA (no actúa sobre el equivalente enzimático de los mamíferos).

Cuando se usa la droga como monoterapia puede desarrollar rápidamente resistencia, la misma que se reduce marcadamente al utilizarla combinada con isoniazida, etambutol, estreptomicina u otros agentes antituberculosos. Se ha visto resistencia cruzada con otras rifampicinas.

En la profilaxis tuberculosa se ha utilizado sola la rifampicina, en pacientes que no pueden tolerar la isoniazida, como también para eliminar N. meningitidis en portadores asintomáticos, pero no está indicada en el tratamiento de la infección meningocócica. La rifampicina es muy efectiva en el tratamiento de la lepra.

Farmacocinética

La rifampicina se absorbe bien por vía oral pero los alimentos interfieren con su absorción. A pesar de que la biodisponibilidad puede ser del 90 a 95% la repetida administración causa inducción enzimática que incrementa su aclaramiento plasmático y la excreción biliar de su mayor metabolito 2,5-0-desacetil-rifamicina.

Las dosis utilizadas habitualmente producen la mayor concentración sérica después de 1,5 a 4 horas. Niveles por arriba de la concentración inhibitoria mínima persisten por lo menos 6 horas. La rifampicina se difunde libremente en líquidos y tejidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo y cerca del 75% se liga a las proteínas plasmáticas. La rifampicina es metabolizada por el hígado y se excreta por la bilis. Aproximadamente el 60 a 75% de la dosis aparece en las heces. Un buen porcentaje de la droga original como sus metabolitos activos se eliminan por la orina en concentraciones terapéuticas. También se excreta por la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Farmacopatología

Los efectos adversos más frecuentes observados son alteraciones gastrointestinales, pero la mayor parte de pacientes aceptan y toleran bien la rifampicina.

Generalmente al comienzo del tratamiento pueden ocurrir calambres musculares y dolores articulares; así mismo durante este período puede observarse una ictericia asintomática que no obliga a interrumpir el tratamiento. Este fenómeno puede ser causado por el incremento de la excreción biliar de rifampicina debido a inducción enzimática y que puede reducir la vida media de la droga hasta un 40%.

En algunos pacientes puede desarrollarse ictericia colestásica obstructiva, fenómeno que desaparece al reducir la dosis. Con los regímenes de tratamientos cortos no hay incremento de riesgo de hepatitis, aun asociándola con la isoniazida. (Tabla 99-I).

Pacientes con función hepática alterada y que reciban rifampicina, como aquellos con enfermedad hepática preexistente o alcohólicos, deberán ser observados estrechamente y realizarse exámenes de enzimas hepáticas, por lo menos durante los dos o tres primeros meses de tratamiento.

Una reacción seria, tipo influenza, con disnea y algunas veces acompañada de sibilancias, púrpura trombocitopénica, leucopenia y ocasionalmente choque, puede presentarse, se presume es de naturaleza inmunológica, ha ocurrido en cerca del 1% de enfermos que han recibido dosis altas de rifampicina (900 a 1200 mg) o que han reiniciado el tratamiento después de un período de varios días o semanas. El mecanismo es desconocido pero se han demostrado anticuerpos rifampicino-dependientes en el suero de algunos pacientes.

TABLA 99-I
Toxicidad de las principales drogas antituberculosas

DROGA	TOXICIDAD
Isoniazida	Hepatitis, neuritis periférica, erupciones cutáneas, fiebre
Etambutol	Neuritis óptica
Estreptomicina	Sordera, daño renal
Rifampicina	Hepatitis, fiebre, trombocitopenia
Pirazinamida	Hiperuricemia, artralgias, hepatitis
Tioacetazona	Disturbios gastrointestinales, depresión de la médula roja, anemia hemolítica, erupciones cutáneas, hepatitis

Ocasionalmente se han reportado trombocitopenia, leucopenia pasajera y anemia hemolítica, así como elevación de los niveles de ácido úrico y nitrógeno ureico.

Raramente puede haber hemolisis, hemoglobinuria, hematuria e insuficiencia renal. Dependiendo de la gravedad, el tratamiento de estos casos puede ser descontinuado, reducido o sustituido por terapia intermitente.

Se han reportado también reacciones de hipersensibilidad y prurito con o sin eritema. Se conoce un caso bien documentado de miopatía inducida por rifampicina.

No se han descrito efectos teratógenos en humanos después de administrar la droga durante el primer trimestre de gestación, sin embargo, los datos hasta aquí recopilados son insuficientes para concluir su seguridad durante el embarazo y la lactancia.

Tómese en cuenta que la rifampicina y sus metabolitos dan un color rojo anaranjado a la orina, heces, saliva, sudor y lágrimas; pueden, incluso, manchar las prendas interiores y los lentes de contacto.

Interacciones

La rifampicina es un potente inductor de las enzimas citocromohepáticas y produce importantes interacciones con los anticoagulantes, contraceptivos orales, digitoxina, metadona, sulfonilúreas, barbitúricos, glucocorticoides, quinidina, digoxina, teofilina, ciclosporina, ketoconazol, cloranfenicol, bloqueadores beta, verapamilo, fenitoína y antirretrovirales. Por esto habrá que ajustar las dosis de estos agentes cuando se administre al mismo tiempo rifampicina. Las concentraciones de dapsona pueden verse reducidas, pero no se considera necesario el ajuste de dosis en los casos que se utilicen estas dos drogas para el tratamiento de lepra.

Las pacientes que estén recibiendo contraceptivos orales deberán ser advertidas a utilizar un método contraceptivo alterno mientras estén tomando rifampicina.

Dosis y preparaciones

Adultos 10 mg/Kg/día o 2 veces por semana por vía oral. Niños 10 a 20 mg/Kg/día 2 veces por semana. Dosis máxima 600 mg. El medicamento deberá ser administrado de una sola vez, generalmente una hora antes del desayuno ó 2 horas después.

c) ETAMBUTOL

Es posible que el etambutol inhiba la síntesis de los metabolitos celulares y quizá del RNA esenciales para la multipliciación de las bacterias. Es efectivo solamente con bacilos en crecimiento activo.

El M. tuberculosis, M. bobis y la mayoría de cepas de M. Kansasii son altamente susceptibles al etambutol y muchas micobacterias del grupo III lo son también in vitro.

Farmacocinética

El etambutol es absorbido rápidamente desde el tracto gastrointestinal (tiempo de efecto máximo, 2 a 4 horas; biodisponibilidad, 77% + 8%). Se une a las proteínas en un 40%. El etambutol se excreta en forma libre principalmente por los ríñones; sólo un 10% se convierte en metabolitos inactivos. El etambutol no atraviesa las meninges intactas pero puede ser detectado en concentraciones presumiblemente terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis tuberculosa.

Usos

Se lo administra por vía oral junto con otros agentes antifímicos como la isoniazida y la rifampicina. A causa de su relativa baja toxicidad y la buena aceptación por parte de los pacientes, el etambutol ha reemplazado con éxito el ácido para-aminosalicílico en los regímenes terapéuticos. No presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos.

Farmacopatología

El efecto adverso más significativo del etambutol es el daño ocular que generalmente es bilateral y consiste en neuritis retrobulbar (agudeza visual disminuida, pérdida de la discriminación cromática, constricción de los campos visuales y escotomas centrales y periféricos). Los cambios visuales son generalmente reversibles en un período de semanas o meses; raramente la recuperación tarda más o los efectos son irreversibles. El etambutol debe suprimirse si los síntomas persisten o si la agudeza visual disminuye en forma significativa. Si el paciente tiene catarata u otras anormalidades oculares que alteren la visión, se hace difícil la detección o evaluación de la toxicidad.

En la actualidad las dosis recomendadas raramente producen toxicidad ocular en pacientes con función renal normal, pero en personas con daño funcional del riñón, deberán determinarse los niveles séricos de la droga y si es necesario, reducir la dosis.

Los datos disponibles en humanos son insuficientes para evaluar la seguridad de esta droga durante la lactancia. No se han observado efectos tóxicos en niños que reciben dosis terapéuticas de etambutol.

Dosis y preparaciones

ORAL: Adultos y niños recibirán de 15 a 25 mg/Kg en una sola dosis por cada día. Se sugiere que durante los dos primeros meses la dosis se calcule a 25 mg/Kg y posteriormente se reduzca a 15 mg/Kg hasta terminar la terapia. Cuando se administre régimen de multidrogas dos veces a la semana, se calculará el etambutol a 50 mg/Kg.

En pacientes con insuficiencia renal puede administrarse etambutol en dosis reducidas y ajustadas a la concentración sérica de la droga.

d) ESTREPTOMICINA

Efectos farmacológicos

La estreptomicina fue el primer agente terapéutico eficaz en el tratamiento de la tuberculosis. Debe ser administrada por vía intramuscular, lo que impide su uso por largo tiempo y su mayor efecto se observa en las primeras semanas de iniciada la terapia, posiblemente porque su administración parenteral produce rápidamente altas concentraciones séricas.

Es bactericida especialmente para las formas extracelulares, incluyendo los bacilos intracavitarios. Se une mediante la proteína S12 a la fracción 30S del ribosoma bacteriano provocando un cambio de conformación del ribosoma, cambio que paraliza al RNA mensajero evitando que se incorporen nuevos ribosomas y en su lugar se coloquen monosomas que desnaturalizan la síntesis proteica. Además, esta droga afecta la secuenciación de aminoácidos alterando la lectura del código genético.

La combinación con isoniazida tiene una marcada acción supresiva sobre los microorganismos susceptibles y parece aumentar el efecto antituberculoso de ésta y el athambutol. Cuando se la usa sola se desarrolla rápidamente resistencia.

La administración conjunta de estreptomicina, rifampicina, isoniazida y pirazinamida por un lapso

de cuatro meses, seguido de dos meses de isoniazida y rifampicina ha probado poseer la máxima capacidad bactericida.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la biodisponibilidad de la estreptomicina es menor del 1%. En cambio por vía IM, es rápidamente absorbida alcanzando su máxima concentración a los 60 minutos para decrecer paulatinamente y llegar al 50% en aproximadamente 5 a 6 horas. Exceptuando el cerebro, el LCR y las meninges, en todos los demás órganos se alcanzan altas concentraciones incluyendo las cavernas tuberculosas y el líquido pleural.

Su metabolismo es insignificante y se excreta casi completamente por filtración glomerular. Su aclaramiento renal es aproximadamente las dos terceras partes del de creatinina. Su vida media de eliminación es de cerca de 5 horas. Sin embargo la estreptomicina ligada a los tejidos, suele ser eliminada lentamente en varios días. Esta droga atraviesa la placenta y pequeñas cantidades se excretan por la leche materna, saliva y sudor.

Farmacopatología

La reacción adversa más importante de la estreptomicina, es la ototoxicidad. Frecuentemente afecta a la rama vestibular del nervio auditivo produciendo náusea, vómito y vértigo. La incidencia de ototoxicidad está directamente relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. Son condiciones predisponentes: edad avanzada y falla renal. Puede también ocurrir pérdida grave e irreversible de la audición si se mantienen durante mucho tiempo dosis altas. Para todos aquellos que estén recibiendo estreptomicina, se recomienda que en forma periódica se sometan a estudios vestibulares y audiogramas.

La neurotoxicidad de la estreptomicina suele dar origen a parálisis respiratoria por bloqueo neuromuscular especialmente si se la usa después de la anestesia o con relajantes musculares.

Menos frecuentemente ocurre nefrotoxicidad pero ésta puede ser incrementada en pacientes con daño renal preexistente o cuando otras sustancias nefrotóxicas son usadas al mismo tiempo. Por eso debe ser evitado el uso concurrente o secuencial de otros fármacos nefrotóxicos. (Capítulo 91)

Desde que la oto y nefrotoxicidad son más comunes en personas mayores de 65 años se evitará en lo posible el uso de estreptomicina en este grupo de pacientes.

Cuando se administra correctamente, la estreptomicina es poco tóxica y muchos individuos la toleran muy bien. Ocasionalmente luego de la inyección ocurre un discreto dolor de cabeza o malestar. Algunos pacientes se quejan de una parestesia facial, particularmente alrededor de la boca, que puede acompañarse o no de una sensación de hormigueo en las manos.

Nunca se administrará estreptomicina durante el primer trimestre del embarazo y deberán evitarse dosis que excedan los 20 g durante la última mitad del mismo para disminuir la posibilidad de sordera congénita.

Interacciones

Como todos los aminoglucósidos la estreptomicina puede intensificar la acción de los bloqueantes musculares y los efectos nefro y ototóxicos de otros fármacos como la furosemida, el ácido etacrínico, las cefalosporinas y polimixinas.

Dosis

Adultos: Por vía IM: 15 mg/Kg/día (de la base); como máximo 1 g diario, durante 5 días por semana. En personas mayores de 60 años: 10 mg/Kg/d durante 5 días por semana. En personas mayores de 60 años: 10 mg/Kg/d, máximo 750 mg diarios. En esquema bisemanal se darán 25 a 30 mg/Kg.

Niños: 20 a 40 mg/Kg/día, máximo 1 g. En régimen bisemanal 25 a 30 mg/Kg.

Como dosis total no se deberá sobrepasar los 120 g. (Tabla 99-II)

e) PIRAZINAMIDA (PZA)

Efectos farmacológicos

La pirazinamida es una amida derivada del ácido pirazino-2-carboxílico y fue inicialmente considerada droga de segunda elección para el tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, la adición de este fármaco a los regímenes de tratamiento con isoniazida y rifampicina ha llevado al acortamiento del tiempo de tratamiento de 9 a 6 meses, con buenos resultados y beneficio económico para el paciente. También se la utiliza para el retratamiento cuando existen bacterias

TABLA 99-II
Preparados y dosis de las drogas antituberculosas

NOMBRE	DOSIS	PREPARACION
A.C. PARAAMINOSALICILICO* (P.A.S.)	Oral Adultos: 12-20 g. Oral Niños: 200 mg/Kg/d.	Tab. 0.5 g
CAPREOMICINA (Capastat)	I.M.: 1 g/d. (2-4 meses)	Amp. 1 g
CICLOSERINA (Seromycin)	Oral adultos: 1 g/d	Cáp. o Tab. 125 y 250 mg
ESTREPTOMICINA*	I.M. Adultos: 1 g/día. Ancianos: 750 mg/d. Niños: 20-40 mg/Kg/d. (Dosis máx. 1 g.)	Frasco-amp 1 y 5 g.
ETAMBUTOL* (Myambutol)	Oral 15-25 mg/Kg/d.	Tab. 100 y 400 mg
ETIONAMIDA (Trecator)	Oral Adultos: 0.5-1 g/d.	Tab. 250 mg
ISONIAZIDA* (Rimifon)	Oral e I.M. Adultos: 300 mg/d. Niños: 10-20 mg/Kg/d.	Tab. 50 y 100 mg Amp. 100 mg
PIRAZINAMIDA*	Oral 20-30 mg/Kg/d. (Dosis máx, 2 g/d)	Tab. 500 mg
RIFAMPICINA* (Rifadin, Rimactan)	Oral Adultos: 10 mg/Kg/d. Niños: 10-20 mg/Kg/d. (Dosis máx. 600 mg)	Cáp. 300 mg Jbe. 100 mg/5 ml.
TIOACETAZONA	Oral 50 mg/d. (Dosis máx. 200 mg)	Tab. 25 y 50 mg

* Disponibles en Ecuador.

resistentes a la isoniazida. La pirazinamida no es apropiada para el tratamiento de la enfermedad causada por M. avium.

Actúa como otras drogas del grupo afectando la síntesis de ácido micólico mediante inactivación de la sintasa de ácidos grasos bacterianos

Farmacocinética

La pirazinamida se absorbe muy bien por vía oral, alcanzando su máximo efecto a las dos horas, distribuyéndose ampliamente en el organismo. Los niveles plasmáticos de ácido pirazinoico exceden a aquellos del compuesto patrón y su máximo pico se observa entre las 4 a 8 horas después de la administración oral.

La vida media de la pirazinamida es de 23 horas y su excreción es principalmente por vía renal; el 3% de la dosis administrada se excreta sin cambios por la orina y un 40% se excreta como ácido pirazinoico. La vía metabólica de la pirazinamida es la hidrólisis a ácido pirazinoico y este a 5-hidroxiderivado que se excretan por vía renal. La vida media de eliminación es de 10 a 16 horas.

Farmacopatología

Los efectos adversos más frecuentes observados son poliartralgias con una incidencia del 40%, e hiperuricemia casi siempre asintomática con niveles de ácido úrico que alcanzan los 12 a 14 mg/dl. Si se desarrollan síntomas de gota y se requiere continuar el tratamiento con pirazinamida, el paciente deberá recibir alopurinol o probenecid. Examen de sangre completo y urianálisis se realizarán por lo menos cada mes.

La pirazinamida puede causar hepatotoxicidad, la cual parece estar en relación con la dosis. El daño hepático raramente es grave, especialmente si se suspende la droga después de 2 meses de administración. Los estudios de laboratorio antes del tratamiento deben siempre incluir pruebas de función hepática.

Hasta el momento las experiencias en humanos son insuficientes para evaluar su seguridad durante el embarazo y la lactancia.

Dosis y preparados

La pirazinamida se presenta en tabletas de 500 mg. Adultos y niños recibirán de 20 a 30 mg/Kg/día en una o más dosis divididas, hasta un máximo de 2 g diarios. En régimen bisemanal se prescribirá de 50 a 70 mg/Kg.

2. ANTITUBERCULOSOS SECUNDARIOS

a) ETIONAMIDA

Es un fármaco bacteriostático relacionado químicamente con la isoniazida pero apenas con actividad equivalente a la décima parte de ella, es activa contra las micobacterias humana y bovina, así como M. kansasii.

Farmacocinética

La etionamida se absorbe bien por vía oral y su máximo pico se alcanza a las 3 horas. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 12 horas de su administración y su vida media no ha sido bien determinada. Se distribuye ampliamente incluso en el LCR y casi toda la droga es metabolizada.

Usos

Está indicada en todas las formas de tuberculosis, especialmente cuando las drogas primarias han fallado y deberá administrarse siempre con otros medicamentos antituberculosos. Su utilidad en el tratamiento de la tuberculosis es limitada, porque la mayor parte de pacientes no pueden tolerar las dosis terapéuticas y en

muchos casos deberá ser descontinuada o reducida su dosis pero la actividad terapéutica en estas condiciones es incierta. Utilizada en regímenes de tratamiento su actividad antituberculosa es marginal.

Farmacopatología

La etionamida casi siempre causa trastornos gastrointestinales como anorexia, náusea y vómito. Se piensa que estos efectos son debidos a una acción sobre los centros nerviosos cerebrales antes que a irritación gástrica. A veces son tan severos estos síntomas que obligan a reducir la dosis.

Es potencialmente tóxica para el hígado y puede ocurrir ictericia en un 3% de personas. Si se suspende la administración, la recuperación es rápida. Se recomienda administrar conjuntamente piridoxina y realizar pruebas de transaminasas al inicio y cada dos semanas mientras dure el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras y, como sucede con la isoniazida, puede causar neuritis periférica en pacientes susceptibles. También se ha reportado depresión mental y puede agravar las convulsiones de pacientes que reciban concomitantemente cicloserina. Hipotiroidismo, ginecomastia, impotencia y púrpura son fenómenos raros.

Se han producido en animales efectos teratogénicos con dosis mayores a las que se administran en el hombre. Los datos en humanos son insuficientes para determinar su seguridad en el embarazo y lactancia.

Preparaciones y dosis

ORAL; adultos 0,5 a 1 g diariamente en una o tres dosis después de las comidas. Algunos pacientes toleran mejor la droga cuando se administra en dosis única al momento de acostarse. Cuando se da en una sola dosis las concentraciones son más altas y el efecto terapéutico es mejor que cuando se dividen las dosis.

b) ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO (P.A.S.)

Fue utilizado ampliamente en la terapia antituberculosa en combinación con isoniazida y estreptomicina. Se han observado cepas resistentes al PAS, tanto in vitro como in vivo, las mismas que aparecen después de unos 4 meses de iniciada la terapia. Luego de un año de tratamiento casi el 80% de las cepas se vuelven resistentes. En la actualidad ha sido reemplazado con éxito por el etambutol y prácticamente ya no se la usa. Recomendamos si es interés del lector revisar ediciones anteriores de esta obra para mayores detalles.

c) CICLOSERINA

Es una droga de reserva para el tratamiento de las infecciones por bacilos tuberculosos resistentes a las drogas comunes. Posee gran toxicidad neurológica que limita su utilidad.

En concentraciones de 5 a 20 mcg/ml inhibe la mayoría de las cepas de M. tuberculosis, también detiene in vitro el crecimiento de otras bacterias. Cuando se emplea sola enseguida aparece resistencia. Es efectiva contra cepas resistentes a la isoniazida y estreptomicina y no hay pruebas de antagonismo con otras drogas antituberculosas.

Cuando se administra por la boca es bien absorbida. Es muy difusible y los niveles en LCR son semejantes a los de la sangre. La insuficiencia renal eleva considerablemente los niveles sanguíneos de la droga aumentando el riesgo de efectos tóxicos.

La cicloserina es muy tóxica provocando severos trastornos neurológicos y psiquiátricos, especialmente cuando los niveles séricos son de 30 mcg/ml o más. Se han observado convulsiones, excitación, depresión, confusión y conducta impulsiva. Algunos pacientes han desarrollado cuadros paranoicos o han llegado al suicidio. Por ello a los primeros signos de alteración neurosiquiátrica, deberá ser suspendida en forma inmediata. Está formalmente contraindicada en personas con antecedentes de psicosis o epilepsia.

Se presenta en cápsulas o tabletas de 125 ó 250 mg que se incrementan semanalmente hasta alcanzar la dosis diaria óptima de 1 g para el adulto. Cuando se alcance esta dosis habrá de administrarse además 300 mg diarios de piridoxina, para contrarrestar en parte el efecto neurotóxico.

d) CAPREOMICINA

Es un antibiótico polipéptido complejo producido por el Strepomyces capreolus, que inhibe el crecimiento de M. tuberculosis en una concentración de 6 mcg/ml. Es también activo contra M. bovis y M. kansasii. Es un eficaz agente antituberculoso pero por su toxicidad se lo usa como droga de reserva. En el tratamiento de la tuberculosis se lo combina a menudo con la etionamida, el etambutol o la rifampicina.

Los bacilos tuberculosos pueden desarrollar resistencia a la capreomicina en mucho tiempo y no hay resistencia cruzada con la isoniazida, estreptomicina, PAS, cicloserina, etionamida o etambutol, pero sí la hay con la kanamicina, la neomicina y la viomicina. Los bacilos tuberculosos resitentes a la isoniazida y al PAS, son doblemente sensibles a la capreomicina que las cepas normales.

Farmacocinética

Por vía oral su biodisponibilidad es nula. Después de la administración intramuscular las máximas concentraciones séricas se alcanzan rápidamente en 1 a 2 horas. Solamente una pequeña cantidad se metaboliza y la mayor parte se elimina, sin cambios por la orina.

Farmacopatología

Sus principales efectos tóxicos están relacionados con el riñon y el VIII par, por lo cual nunca se administrará con otras drogas nefro u ototóxicas. Es común la eosinofilia y también se han reportado leucocitosis o leucopenia y trombocitopenia. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y puede ocurrir bloqueo parcial neuromuscular. Datos en humanos son insuficientes para evaluar su seguridad durante el embarazo o la lactancia.

Presentación y dosis

Se presenta en ampollas de 1 g. siendo la dosis diaria óptima de 1 g IM, durante 60 a 120 días, seguida de 1 g., dos a tres veces por semana y siempre con otros antituberculosos eficaces como la INH o el etambutol. Se la reserva para el tratamiento de la Tb resistente a otros fármacos. No se ha establecido la dosis pediátrica.

FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas tienen una buena actividad in vitro contra muchas especies de mycobacterias incluyendo cepas de Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum, M. kansasii, M. avium intracellulare (complejo MAI) y M. leprae.

La ciprofloxacina, ofloxacina y esparfloxacina son las que mejor se han estudiado hasta la fecha, a más de ser las de mayor actividad, especialmente contra M. tuberculosis, se recomienda usarlas en combinación con otros antituberculosos.

El uso de las quinolonas para tratar la tuberculosis multirresistente en enfermos con SIDA, quienes reciben además tratamientos concomitantes para infecciones oportunistas causadas por bacterias, hongos y virus, posibilita la aparición de problemas de interacción entre las drogas por inhibición de algunas isoenzimas del citocromo hepático, que se puede traducir en la reducción del metabolismo de ciertos fármacos. Además posibilita la aparición de cepas imitantes resistentes a las quinolonas en algunos pacientes. (Capítulo 95).

e) RIFABUTINA

Es un derivado de la rifamicina S. En la Tb murina experimental, es más efectiva que la rifampicina y como ésta, inhibe la RNA polimerasa micobacteriana dependiente del DNA.

Alrededor del 25% de las cepas de M. tuberculosis resistentes a la rifampicina, son inhibidas por concentraciones bajas de rifabutina. El 90% de cepas de M. aviumintracellulare son sensibles a la rifabutina en una concentración de 2 ug/ml.

Su principal efecto adverso es la toxicidad gastrointestinal. También se han reportado artralgias, artritis y uveitis, sobre todo en pacientes que reciben dosis superiores a 300 mg diarios. Como la rifampicina, produce coloración amarilla de la piel, lágrimas, saliva.

Reduce las concentraciones plasmáticas de A.Z.T. y el fluconazol y la claritromicina probablemente aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutina.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS

Existen varios regímenes terapéuticos para ser usados inicialmente.

Tratamiento diario

Cada día se administrarán 2 ó 3 drogas principales en un lapso de 12 meses. En la tabla 99-III señalamos tres modalidades de este régimen.

Tratamiento intermitente

Consiste en una fase intensiva de 1 a 3 meses de tratamiento diario con 2 ó 3 drogas principales, seguida por una administración bisemanal con 2 drogas por 9 meses a un año, como se puede observar en la tabla 99-IV.

TABLA 99-III
Tratamiento diario de tuberculosis

REGIMEN A (por 12 meses)	
Isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma
Rifampicina	20 mg/Kg/día, hasta 600 mg/día. Una toma
REGIMEN B (por 12 meses a 18 meses)	
Isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma
Tioacetazona	150 mg/Kg/día.
REGIMEN C	
- Fase intensiva: 8 semanas	
Estreptomicina	20 mg/Kg/día hasta 1 g/día IM.
Isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma
Etambutol	20 mg/Kg/día, hasta 1200 mg/día. Una toma
- Fase de soporte: hasta completar 12 meses	
Isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma
Etambutol	20 mg/Kg/día, hasta 1200 mg/día. Una toma

Tratamientos cortos

Duran menos de un año. El más corto es de 6 meses y también hay esquemas de 8 y 9 meses. El régimen que ofrece mejores resultados es el que combina isoniazida y rifampicina diariamente durante 9 meses. Con este régimen se producen recaídas en 2.5% de pacientes sobre un período de 7 a 30 meses.

Los beneficios de un tratamiento corto son por una parte la mejor aceptación del enfermo y consecuentemente un mayor grado de cooperación, toxicidad crónica menor y bajo costo. De acuerdo con la OMS, los regímenes que se detallan en la tabla 99-IV tienen un éxito del 95%.

No hay razón para prolongar el tiempo de tratamiento en pacientes con tuberculosis diseminada o formas extrapulmonares. En la tuberculosis del SNC, las drogas de elección son la isoniazida y la rifampicina por su buena difusión. En casos especiales como tuberculosis meníngea, adenitis mediastinal obstructiva y pericarditis constrictiva, puede administrarse junto con los fármacos antituberculosos, prednisona 1 a 2 mg/Kg/día. Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren la eficacia de los corticoides en estas formas clínicas. (Tabla 99- V)

Quimioprofilaxis

Se ha demostrado que la isoniazida en dosis de 10 mg/Kg/día para niños y 300 mg diarios en adultos, reduce las posibilidades de desarrollar la enfermedad en individuos de riesgo. El tratamiento deberá ser llevado por los menos durante un año y está indicado en los siguientes casos:

1. Contactos caseros y personas que tienen relación estrecha con un individuo recién diagnosticado tuberculoso y con baciloscopía de esputo positiva.
2. Personas tuberculino-positivas en quienes los estudios radiológicos sugieren una tuberculosis no progresiva, con bacteriología negativa.
3. Personas que se han convertido en tuberculino-positivas durante el último año.
4. Personas tuberculino-positivas bajo condiciones especiales como por ejemplo: tratamiento prolongado con corticoides, terapia inmunosupresiva, leucemia, enfermedad de Hodgkin, diabetes mellitus, silicosis, gastrectomía y casos de sarampión o de vacunación reciente antisarampionosa.

TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS Y DE LA RESISTENCIA

La necesidad de un retratamiento puede deberse a uso inadecuado o interrupción prematura de la medicación, produciéndose una recaída. El nuevo tratamiento deberá ser dado con medicamentos diferentes a los usados previamente; es necesario efectuar pruebas de sensibilidad con el objeto de seleccionar aquellos medicamentos a los que el germen es susceptible. Cuando se sospecha resistencia a la isoniazida, un buen régimen consiste en administrar estreptomicina, pirazinamida y rifampicina-isoniazida. Si se sospecha resistencia a la estreptomicina, se la puede sustituir por capreomicina. En ambos casos la forma de administración será diaria y durante 6 a 8 semanas hasta que se determinen las pruebas de sensibilidad y escoger el mejor tratamiento de acuerdo con este resultado.

Todos estos fármacos deberán administrarse bajo estricta supervisión por lo menos durante dos meses y si es posible con el paciente hospitalizado. (Tabla 99 -VI).

TABLA 99-IV
Tratamiento intermitente

REGIMEN 1	
- Fase intensiva (un mes)	
isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma diaria.
Rifampicina	20 mg/Kg/día, hasta 600 mg/día. Una toma diaria.
- Fase de soporte (8 meses)	
Isoniazida	40 mg/Kg/día, hasta 900 mg/día. 2 veces por semana.
Rifampicina	20 mg/Kg/día, hasta 600 mg/día. Una toma diaria.
REGIMEN 2	
- Fase intensiva: 1 a 2 meses	
Estreptomicina	20 mg/Kg/día, hasta 1 g., diario IM. Una aplicación.
Isoniazida	20 mg/Kg/día, hasta 300 mg/día. Una toma diaria.
Etambutol	20 mg/Kg/día, hasta 1200 mg/día. Una toma diaria.
- Fase de soporte: hasta completar 8 meses	
I:	
Isoniazida	40 mg/Kg/día, hasta 900 mg. 1 ó 2 veces por semana.
Estreptomicina	20 mg/Kg/día, hasta 1 g. 2 veces por semana IM.
II:	
Isoniazida	40 mg/Kg/día, hasta 900 mg. 1ó 2 veces por semana.
Etambutol	40 mg/Kg/día, hasta 1200 mg. 1 ó 2 veces por semana.

TABLA 99-V
Tratamientos cortos

REGIMEN DE 6 MESES	REGIMEN DE 9 MESES
I:	
Ison./Rifam. A diario por 6 meses	Ison./Rifam./Estr./Piraz A diario por 2 meses
	Ison./Rifam. A diario por 7 meses
II:	
Ison./Rifam./Estr./Piraz. A diario por 2 meses	Ison./Rifam. A diario por 2 meses
Ison./Rifam. A diario por 4 meses	Ison./Rifam. A diario por 7 meses

TRATAMIENTO DE LA Tb EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, el tratamiento nunca deberá ser interrumpido o pospuesto ya que en estas circunstancias la resistencia inmunológica está disminuida. Como principio general pocas drogas deben administrarse en el embarazo y por el menor tiempo posible, el régimen recomendado es de 6 meses con dosis diarias de INH y rifampicina más pirazinamida durante los dos primeros meses de tratamiento. En todo caso el feto no deberá ser expuesto a estreptomicina a causa del alto riesgo de daño vestibular y auditivo.

TUBERCULOSIS Y SIDA

Debido a la inmunosupresión. Pacientes con infección por VIH, tienen un alto riesgo de desarrollar tuberculosis clínica. La enfermedad es frecuentemente atípica y extrapulmonar y a menudo antecede a las manifestaciones de SIDA por meses o aun años. Un régimen estándard de 6 u 8 meses ha probado ser curativo y debe continuarse por 3 meses más después que la baciloscopia se ha tornado negativa.

A todo individuo infectado con VIH se le recomendará quimioprofilaxis rutinaria, la cual puede ser hecha sólo con isoniazida, sólo rifampicina o una combinación de rifampicina y pirazinamida.

ENFERMEDADES MICOBACTERIALES NO TUBERCULOSAS (ATÍPICAS).

Las micobacterias no tuberculosas se encuentran diseminadas en el medio ambiente. Existen en los alimentos, el suelo, el agua, en materiales orgánicos e inorgánicos pero especialmente en los reservorios de agua, piscinas y acuarios. Por muchos años se pensó que ellas producían enfermedad humana, solamente como contaminantes saprofíticos en lesiones tuberculosas. En la actualidad muchas especies están reconocidas como parásitos facultativos capaces de causar enfermedades granulomatosas crónicas que pueden confundirse con Tb.

Estas infecciones son identificables, solamente por métodos muy especializados. Sin embargo, han despertado interés por dos razones: primero porque si bien la tuberculosis ha declinado en la población general, se ha visto en cambio una mayor proporción de casos de enfermedad granulomatosa. Segundo, como la Tb, ellas se encuentran como complicación secundaria entre individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Tabla 99-VI
Espectro antimicrobiano de rifampicina

Bacteria	CMI in Vitro (μ/ml)
M. tuberculosis	0.005-0.2
M. avium	4 – 16
M. kansasii	0.25-1
M. leprae	0.3
S. aureus	0.0003-0.012
N. meningitidis	0.1-0.8
H. influenza	0.1-0.8

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

American Medical Asociation, Drugs Evaluation, Chap 67, 1447-1468. 1991 Serafín, F: "Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases" Current Therapy (Coon's), 182-184. Saunders, 1991.

ALFORD, R.H., WALLACE, R.J.: "Agentes antimicrobacterianos" en Mandell/Bennet/Dolin. Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. 4ta Ed. Panamericana.: 431-439, 1995.

GEBER, RH., REA, T. Mycobacterium tuberculosis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin, R. ed. Principies and Practice of infectious diseases. 5a ed. Nueva York. Churchill Livingstone, 2000.

GRANGE, JM, WINSTANLEY, PA, DAVIES, PD.: "Clinical significant drugs interactions with antituberculosis agents" Drug. Saf. Oct; 11(4) 242-51. 1994.

JACOBS, MR.: "Activity of Quinolonas againts Mycobacteria". Drugs 49 suppl 2: 67-75, 1995.

VAN SCOY RE, WILKOWSKE CJ. Antimycobacterial Therapy. Mayo Clin Proc. 74:1038, 1999.

W.O.H. "Drugs used in Mycobacterial Diseases". Model Prescribing Information, 1991.

CAPÍTULO 100

DROGAS USADAS PARA TRATAR LA LEPRA

José Rivera Buse.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad casi tan antigua como el hombre, ha sido conocida desde el mundo antiguo, ya se hacía referencia a ella en los textos bíblicos. En Europa Medieval era claro el mandato religioso de aislar y segregar a todo enfermo de lepra. A finales del siglo XVII aparecieron las leproserías que alimentaban aún más el aislamiento y el miedo a los leprosos, en toda Europa se abrieron más de 15.000 de estos establecimientos. En 1873 el médico noruego Gerhar Hansen descubrió el bacilo productor de la lepra que lleva su nombre y, a pesar del tiempo transcurrido la investigación continúa hasta la actualidad. Recientemente Stewart Colé, de la Unidad de Genética Molecular Bacteriana del Instituto Pasteur, en colaboración con el Centro Sanger, en el Reino Unido, ha obtenido el genoma completo del bacilo de la lepra. La secuenciación del bacilo de la lepra se había convertido en una prioridad dentro de la búsqueda del remedio contra esta enfermedad, contraída cada año por 720.000 nuevos portadores, según datos de la OMS, y que la padecen 2 millones de personas en todo el mundo. La comparación entre M. tuberculosis y M. leprae, podría servir para encontrar y definir los factores de crecimiento que se encuentran ausentes o no se conocen bien en el bacilo de la lepra, lo que sería útil para el desarrollo de una vacuna. Los genes que no presenta M. tuberculosis, pero sí M. leprae también pueden determinar nuevas pruebas dermatológicas de diagnóstico.

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus estados miembros se comprometieron eliminar la lepra como un problema de salud pública para el año 2000. La eliminación se definió como un predominio de menos de 1 caso por 10,000 personas. Al final del año 2000, 597,232 casos de lepra eran registrados para tratamiento y 719,330 casos nuevos fueron descubiertos. La proporción de predominio al nivel global estaba debajo de 1 caso por 10,000 personas.

A nivel mundial, el sector con el mayor número de leprosos es el sudeste Asiático con 520.632 casos; en Latinoamérica, el país más afectado es Brasil con 38.365. Ecuador tiene una población registrada bastante baja.

Tipos de lepra

1. **Lepra indeterminada (LI)** Es la fase de inicio de la enfermedad, sin tratamiento puede evolucionar hacia la lepra tuberculoide, dimorfa o

lepromatosa. Se manifiesta por máculas hipocrómicas, eritemato-hipocrómicas o eritematosas, son de tamaño y forma variables. Se localizan con mayor frecuencia en nalgas, espalda, muslos, brazos, excepcionalmente en las palmas de las manos, plantas de los pies y cuero cabelludo, pueden ser únicas o múltiples. Puede haber hipoestesia, pero la sudoración aún se conserva.

2. **Lepra tuberculoide (LT)** Es una forma "benigna" de la enfermedad, afecta solo la piel y los nervios, tiene una estructura histológica característica, está formada por granulomas epitelioides. El número de troncos nerviosos dañados es escaso y asimétrico, pero sin tratamiento puede dejar graves secuelas. Se localiza con preferencia en nalgas, muslos, piernas, brazos, antebrazos, tronco, regiones lumbares. Las lesiones en piel corresponden a: máculas, pápulas y nodulos. Existe alteración neurológica en todas las lesiones, en primer lugar se evidencia la anestesia térmica y posteriormente la dolorosa, pudiendo existir también hipoestesia o anestesia al tacto. Las lesiones pueden presentar alopecia total, disminución de la sudoración, lo que puede acabar en una anhidrosis completa.

3. **Lepra lepromatosa (LL)** Se caracteriza por una reacción a la lepromina negativa, esta falta de reacción a la enfermedad es la que determina en esta forma clínica la diseminación de los bacilos a partir de la piel y los nervios a los órganos internos. El número de micobacterias en estos pacientes es importante, por lo tanto la baciloscopía es positiva. En la piel las lesiones son numerosas, simétricas, mal delimitadas, de localización y extensión variables. Las lesiones presentan cuatro formas: nódulos o lepromas, máculas, infiltraciones y úlceras. Hay alopecia, la barba puede faltar parcial o totalmente, el vello puede faltar por completo en el tórax y también a nivel del pubis. En los brazos, muslos, antebrazos, piernas y el dorso de las manos hay escasez o ausencia total del vello. En las uñas además de grandes alteraciones tróficas de reabsorción, podemos encontrar una pérdida de brillo y disminución del crecimiento. La sudación está suprimida por completo o casi por completo en las áreas de infiltración, las máculas y los lepromas.

4. **Lepra borderline (LB) o lepra dimorfa.** Los pacientes pueden presentar al mismo tiempo características próximas a la LT en algunas áreas y en otras aspectos clínicos semejantes a la LL. De acuerdo con Ridley y Jopling, la lepra borderline se subdivide en 3 grupos: **Borderline tuberculoide (BT)** presenta numerosas lesiones (5-25), semejante a LT, en la mayoría de los casos baciloscopía negativa, puede presentar afección de los troncos nerviosos con graves secuelas si no recibe tratamiento adecuado. **Borderline borderline (BB)** presenta numerosas lesiones, algunas con bordes mal definidos y región central aparente (imagen de queso suizo), afección nerviosa importante. Es muy inestable, puede pasar a BT o BL en poco tiempo, baciloscopía positiva. **Borderline lepromatosa (BL)** con gran número de lesiones de aspectos variados, que no son tan simétricas como en la LT. Hay gran afectación nerviosa y baciloscopía positiva.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ANTILEPROSAS

a) Sulfonas y sulfonamidas: dapsona
b) Derivados de rifamicina B: rifampicina
c) Derivados de iminofenazina: clofazimina
d) Derivados de la piridina etionamida, talidomida
e) Antileprosos de segunda generación 4-fluorquinolonas: pefloxacina, ofloxacina, esparfloxacina.
Ttetraciclinas: minociclina,
Macrólidos: claritromicina

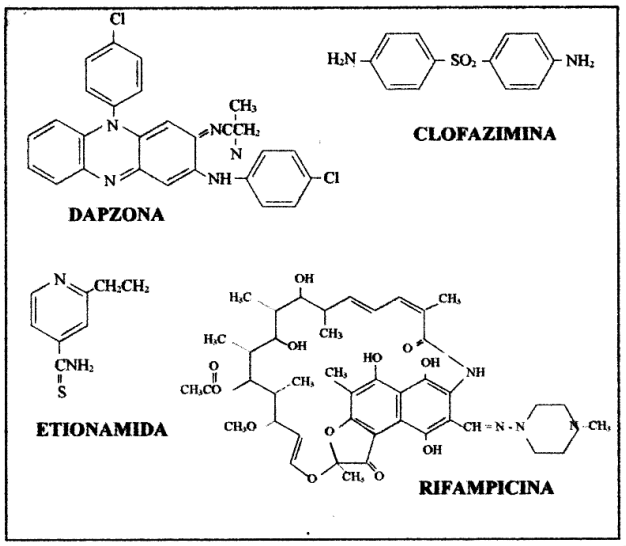
a) SULFONAS

Hay dos sustancias de este grupo útiles para tratar la enfermedad: **dapsona** y **sulfoxona sódica**, siendo la primera la más importante, emparentada químicamente con las sulfonamidas, corresponde a la 4,4' diaminopirimidina. (Figura 100-1).

Mecanismo de acción y resistencia

Las sulfonas poseen acción principalmente bacteriostática in vitro e in vivo, y en altas concentraciones son débilmente bactericidas. Del mismo modo que las sulfas actúan inhibiendo la síntesis de folatos.

El M leprae puede desarrollar resistencia frente a las sulfonas, en especial a dapsona, es bastante frecuente y se desarrolla en un promedio de 6.6% de los casos, lo que puede hacer fracasar el tratamiento; la resistencia así adquirida se llama secundaria. En cuanto a la resistencia primaria a la dapsona, esto es,



100.1 Estructura de los fármacos usados en el tratamiento de la lepra

que asoma aún antes de iniciar el tratamiento con la droga, existe en alrededor del 3.7% de los casos. Esta resistencia se encuentra sobre todo en los pacientes afectados de lepra lepromatosa (LL) y en la lepra limítrofe-lepromatosa (BL).

Farmacocinética

Dapsona se absorbe por todas las vías, por el tracto digestivo se absorbe rápidamente en un 85% y presenta un pico plasmático máximo en 2 a 4 horas para luego disminuir lentamente; sin embargo, encontramos droga en sangre a las 24 horas de administrada la última dosis. Su concentración inhibitoria mínima es 0.003 mg/ml con la dosis usual de 100 mg diarios. Se une a las proteínas plasmáticas en un 70%. Se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo, pasa a la piel, hígado, y se concentra sobre todo en músculos, hígado y riñones, lugares en los cuales se la encuentra hasta tres semanas después de suspendido el tratamiento, pero penetran muy poco en el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza en el hígado principalmente a nivel de los microsomas hepáticos, por acetilación y glucuronoconjugación generando metabolitos que se excretan por la orina, esto ocurre con aproximadamente el 85% del fármaco ingerido. La vida media de la dapsona es bastante variable, 28 horas promedio, y lo es en tanto la circulación enterohepática mantiene droga en la sangre por largo tiempo.

Farmacopatología

Las sulfonas son capaces de producir reacciones adversas, a veces bastante intensas por lo que su administración debe ser vigilada desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Las reacciones pueden producirse por:

a. **Acción tóxica directa;** anemia hemolítica, la más común, metahemoglobinemia con cianosis y leucopenia, poco frecuente. La hemolisis sobre todo asoma en pacientes con déficit de G6PD, pero con dosis de 300 o más mg. puede ocurrir incluso en sujetos sanos.

b. **Sensibilización alérgica;** erupciones cutá neas escarlatiniformes, que puede llegar a la dermatitis exfoliativa, alergia tipo IV, hepatitis con ictericia, linfadenopatía; el cuadro se designa como **"síndrome dapsona"** y ce de a la administración de prednisona.

c. **Exacerbación de la lepra lepromatosa;** eritema nodoso leproso con nodulos cutáneos eritematosis dolorosa y múltiple, acompañados a veces de fiebre y aún de iridociclitis, también puede producirse neuritis leprosa y a veces agrandamiento agudo de lepromas a nivel de la laringe con obstrucción especialmente en la lepromatosa y limítrofe lepromatosa. Este cuadro se resuelve con administración de talidomida.

d. Trastornos gastrointestinales consisten en anorexia, náuseas y vómitos.

El tratamiento de esos trastornos es generalmente sintomático y por lo común no exigen suprimir la administración de la droga, salvo en trastornos graves, en cuyo caso, con dicha supresión, las manifestaciones tóxicas desaparecen.

Las reacciones adversas con las sulfonamidas en especial las reacciones leprosas, son menos frecuentes e intensas que con las sulfonas.

Usos clínicos

En la actualidad contituyen tratamiento de elección para la lepra; se trata de fármacos de acción lenta que deben administrarse durante un período de tiempo para dar lugar a la acción bacteriostática de la droga, y que junto con las defensas naturales del organismo lleven a la erradicación del M leprae. Se utilizan en todas las formas de lepra: a) En la lepra multibacilar con gran número de bacilos incluyendo la lepromatosa, limítrofe-lepromatosa y limítrofe BB; y b) En la lepra paucibacilar con pequeño número de bacilos, incluyendo la lepra indeterminada (I), limítrofe tuberculoide (BT) y tuberculoide (TT). El tratamiento se empie-

za con dosis bajas y se aumentan en forma progresiva, de modo que en un mes se puede llegar a la dosis de manteniemiento que es de 100 mg diarios.

Para evitar la resistencia del bacilo y aumentar la acción quimioterápica, actualmente la dapsona se emplea en asociación con otras drogas antileprosas. **De acuerdo con las recomendaciones de la OMS pueden aplicarse estos esquemas:**

a) Formas paucibacilares: dapsona 100 mg por día más 600 mg de rifampicina al mes durante 6 meses.
b) Formas multibacilares: dapsona 100 mg/día, más rifampicina 600 mg/día y clofazimina 50 mg/día. Si hubiera dificultad con clofazimina, se la reemplaza con etionamida, 250-500 mg/día. Esta terapia debe mantenerse mínimo dos años o hasta que se negativicen las muestras.

El tratamiento debe ser prolongado para producir la destrucción de los bacilos y evitar así la transmisión de la infección, para curar al paciente e impedir las recaídas, que son siempre posibles.

Los resultados obtenidos con las sulfonas son excelentes y han hecho cambiar fundamentalmente el pronóstico de la lepra.

Interacciones medicamentosas

El probenecid puede inhibir la excreción renal de dapsona, con aumento de sus niveles plasmáticos, lo que obliga a reducir la dosis.

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas ocupan el último lugar en la elección de las drogas antileprosas por su escasa actividad, pero pueden reemplazar a las sulfonas en los casos de reacciones adversas a éstas.

La **sulfadimetoxina** es la droga más empleada del grupo, se utiliza en dosis de 1 g por día, que se continúa mientras el paciente la tolere. La dosis inicial de **sulfametoxipiridazina** es de 500 mg cada 12 horas durante una semana para seguir con un promedio 750 mg al día. Las sulfonamidas deberían emplearse en tratamiento combinado con otras drogas.

b) RIFAMPICINA o Rifampina

Es un antibiótico de amplio espectro que se obtiene por semisíntesis de productos (rifamicinas) obtenidos del Streptomyces mediterranei. (Capítulo 99).

Efectos farmacológicos

La rifampicina posee una poderosa acción antileprosa, es un bactericida rápido sobre el *M. leprae*, a concentraciones plasmáticas de 0,3 mg/ml. En infecciones experimentales muestra gran rapidez para suprimir el estado infeccioso, superior al de los otros compuestos. A dosis recomendadas en clínica humana, su acción no es más rápida que la de los demás, se produce resistencia a lo largo del tratamiento, por lo que se recomienda no emplearla sola. Por su efectividad hace desaparecer la mayoría de las bacterias en sólo 2 días, Tiene acción bactericida en la forma lepromatosa como en la tuberculoide, tanto en la lepra multibacilar como en la lepra paucibacilar con evidente alivio sintomático dentro de las dos primeras semanas, con un descenso apreciable, tanto del índice bacteriológico como del morfológico mucho más rápido que con las sulfonas. Al mes de iniciado el tratamiento casi no existen bacilos en las biopsias cutáneas.

Mecanismo de acción

La rifampicina inhibe la síntesis de ácido ribonucleico (RNA), afectando la subunidad β de la RNA polimerasa y provocando rápidamente la destrucción *M leprae*. Su efectividad es superior a las demás drogas antileprosas.

Farmacopatología

Administrada en forma intermitente (menos de dos veces por semana) a dosis diarias de 1200 mg, el 20% de los pacientes puede presentar un síndrome similar al resfriado común con fiebre, escalofríos y mialgias, se pueden agregar eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque.

La dosis estándar de 600 mg mensuales no son tóxicas, si bien se han comunicado casos ocasionales de insuficiencia renal, trombocitopenia, síndrome similar a la influenza y hepatitis. Otros derivados de la rifampicina, como la **rifabutina, rifapentina, rifaximina,** también son bactericidas contra *M. Ieprae*, pero menos potentes.

Usos clínicos

La rifampicina se emplea en la lepra en todas su formas. Respecto a la dosis y plan de administra-

ción se ha demostrado que una dosis mensual produce los mismos resultados que un tratamiento diario, con menor toxicidad siempre que se efectúe un tratamiento combinado, tal como antes se señaló con las recomendaciones de OMS.

Actualmente se utiliza poco la administración diaria de rifampicina sola porque es muy cara y los resultados no son mejores que con el plan mensual de 600 mg con variaciones entre 450 a 900 mg por día, pero el tratamiento ha de durar 2 a 5 años para evitar recaídas. Los resultados son muy satisfactorios y rápidos, dada la potente acción bactericida de la droga. (Tabla 100-I) (Capítulo 99)

Interacciones medicamentosas

Este fármaco es un poderoso inductor de enzimas hepáticas, produce disminución de la vida media de digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, clofibrato, verapamilo, metadona, ciclosporina, corticoides, anticoagulantes orales, halotano, fluconazol y sulfonilureas, disminuye la eficacia de anticonceptivos orales; es decir, de casi todas las sustancias afectadas por el sistema microsomal P-450.

c) LAS IMINOFENAZINAS: Clofazimina

Es un colorante sintético de acción bactericida con potencia intermedia entre dapsona y rifampicina, posee al igual que la talidomida una acción antiinflamatoria en la reacción leprosa.

Efectos farmacológicos

Se trata de una droga con potente acción bactericida, en especial sobre bacilos del género Mycobacterium; sin embargo, su efecto es más lento que el de la dapsona pero se consigue curación tanto de los trastornos cutáneos como nerviosos y desaparición de los bacilos en las lesiones. El índice bacteriológico y el morfológico disminuyen en forma manifiesta. Aún no se ha observado resistencia del bacilo de la lepra a la clofazimina. En forma similar a la talidomida, la clofazimina posee potente acción antiinflamatoria específica en el eritema nudoso leproso, con remisión de los síntomas, incluyendo otros de la reacción leprosa aguda como las lesiones nerviosas periféricas, fiebre iridociclitis.

Mecanismo de acción

Esta perfectamente establecido que la clofazimina liga el DNA bacteriano e impide su crecimiento, se acumula en los macrófagos y altera el procesamiento de los antígenos.

Farmacocinética

Con los preparados actuales micro cristalinos de la clofazimina, la absorción es excelente y puede llegar al 90% de la dosis. Cuando se administra una dosis de 600 mg da lugar a una concentración plasmática de alrededor de 3.5 mg/ml. La droga tiene la propiedad de fijarse y acumularse en los tejidos, incluyendo el bazo, pulmón, piel y ganglios linfáticos. En esta forma, no habiendo biotransformación, la clofazimina se elimina por el riñón, pero en forma muy lenta e intacta tornando a la orina con un color rojo. La vida media de la clofazimina es de alrededor de 70 días.

Farmacopatología

La clofazimina es una droga poco tóxica, pero puede producir cólicos, diarrea en un 50% de los pacientes, pigmentación cutánea en un inicio es rojiza en la cara, palmas de las manos plantas de los pies, y a veces en la conjuntiva, es más intensa a nivel de las lesiones leprosas, pero puede extenderse luego a todo el cuerpo. Con el tratamiento prolongado, la piel se oscurece y la zona se hiperpigmenta sobre todo en las lesiones lepro-

TABLA 100-I
Tratamiento multidroga de la lepra*

Tipo de Lepra	Tipo de Tratamiento Farmacológico		Duración (meses)
	Diario	Mensual	
Paucibacilar	Dapsona 100 mg	Rifampicina 600 mg	6
Multibacilar	Clofazimina 50mg + Dapsona 100mg	Rifampicina 600 mg + clofazimina 300 mg	24
Lesión Simple Paucibacilar	Rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg, minociclina 100mg.		Dosis simple

* Recomendaciones de OMS, modificado.

sas y se extiende asimismo a toda la piel, que aparece negra, Estas pigmentaciones continúan después de terminado el tratamiento y desaparecen muy lentamente en un lapso de dos años, puede en otros pacientes provocar decoloración de la piel hasta en un 75%.

Usos clínicos

La lepra en todas sus formas es la indicación fundamental de la clofazimina, pero especialmente de la lepra multibacilar, incluyendo la lepra lepromatosa, limítrofe-lepromatosa, y limítrofe (BB); generalmente se emplea asociada con la dapsona y la rifampicina, según se ha comentado en líneas anteriores.

La clofazimina es eficaz para el tratamiento del eritema nudoso leproso, proceso que puede producirse espontáneamente o por el uso de drogas quimioterápicas, sobre todo en los casos de lepra multibacilar, utilizando 100 mg, 2 a 3 veces por día, hasta alcanzar un alivio sintomático, en 12 semanas.

d) DERIVADOS DE LA PIRIDINA

ETIONAMIDA

Posee moderada acción bactericida sobre el *M. leprae*. Su potencia resulta menor que la de dapsona y rifampicina. Posee acción beneficiosa en la lepra, en todas su formas, con evidente mejoría sintomática y desaparición de los bacilos en las lesiones.

La etionamida es capaz de provocar resistencia secundaria por parte de *M. leprae* en el 5% de los casos.

Farmacocinética

Su administración es por vía oral, se absorbe en forma rápida y regular en intestino delgado, la t½ es de 2 horas; se distribuye ampliamente en todos los tejidos, se metaboliza a nivel hepático y se elimina por orina en forma de metabolitos inactivos.

TABLA 100-II
Dosis y preparados de los fármacos para el tratamiento de la lepra

NOMBRE	DOSIS	PRESENTACIONES (mg)
CLOFAZIMINA (Lamprene, Lampren)	LEPRA MULTIBACILAR 0.8-1.6 mg/día (50-100 mg/día) adultos 1 mg/Kg/día niños ERITEMA NODOSO LEPROSO 200-300 mg/día adultos y niños	Cáps. 50 y 100
DAPSONA (Aviosulfon)	LEPRA PAUCIBACILAR 12 mg/Kg/día x 6 meses (100 mg/ día) adultos 12 mg/Kg/día niños Conjuntamente con rifampicina LEPRA MULTIBACILAR 12 mg/Kg/día x 2 años (100 mg/día) adultos 12 mg/Kg/día niños conjuntamente con rifampicina y clofazimina	Tab. 25 50 y 100
ETIONAMIDA (Etiocidan, Trecator, Tubenamide)	LEPRA MULTIBACILAR 5-7.5 mg/Kg/día adultos y niños conjuntamente con dapsona y rifampicina	Tab. 125 y 250
RIFAMPICINA (Diabacil, Rimactan*, Rifadin*)	LEPRA MUITIBACILAR 600 mg/mes x 2 años adultos 10 mg/Kg/mes x 2 años niños Conjuntamente con dapsona y clofazimina LEPRA PAUCIBACILAR 600 mg/mes x 6 meses adultos 10 mg/Kg/mes x 6 meses niños conjuntamente con dapsona	Cáps. o Tab. 150 y 300 Jarabe 100 mg/5 ml

* De venta en Ecuador.

Farmacopatología

Los trastornos digestivos frecuentes dificultan el tratamiento. Cuando se administra conjuntamente con rifampicina puede causar hepatitis tóxica, además alopecia, neuropatía periférica y acné.

Usos clínicos

La etionamida se emplea en la lepra en todas sus formas, pero sobre todo en la lepra multibacilar en tratamiento combinado con dapsona y rifampicina, en que reemplaza a la clofazimina como droga subsidiaria en los pacientes que se niegan a aceptarla debido a la pigmentación que esta última produce. La dosis de la etionamida es de 250 mg diarios o mejor 5 mg/kg por día. En los casos de resistencia a la dapsona puede utilizarse la asociación de rifampicina y etionamida en vez de clofazimina en mayor dosis 375 mg por día. Los resultados son satisfactorios y semejantes a los de la dapsona, con mejoría de las lesiones y desaparición de los bacilos.

TALIDOMIDA

La talidomida es una droga de síntesis perteneciente al grupo químico de las piperidinadionas.

La única indicación actual de la talidomida es el tratamiento del eritema nodoso que se produce en forma espontánea, especialmente en la lepra multibacilar, incluyendo sobre todo la lepra lepromatosa, El mecanismo de acción no se conoce pero se sabe que disminuye TNF-α circulante y angiogenésis, actividades por las cuales se ha empezado a usar talidomida en la artritis reumatoidea grave. Los fármacos más comúnmente utilizados son los corticosteroides, pero no resultan muy eficaces y muchas veces los pacientes se vuelven "dependientes" de ellos, pues al suprimirlos el proceso recidiva. Aunque constituye la droga de elección en la reacción leprosa aguda, debe emplearse solo en hombres o en mujeres menopáusicas, por el riesgo de teratogenicidad en mujeres en edad fértil en cuyos embriones podría provocar focomelia cuando se administra entre los días 25 a 42 de gestación. La dosis usual es de 100 mg 4 veces por día hasta la desaparición del cuadro sintomático y el tratamiento dura 3 meses.

OTRAS DROGAS ANTILEPROSAS

Recientemente tres drogas más han mostrado la actividad bactericida contra el M leprae. Estas son: ofloxacina, minociclina y claritromicina.

Ofloxacina es una droga sintética que actúa como un inhibidor específico de gyrasa de DNA bacteriano y ha mostrado eficacia en el tratamiento de *M leprae*.

Minociclina es una tetraciclina semisintética que logra una concentración selectiva en los organismos susceptibles e induce bacteriostasis inhibiendo la síntesis proteica. Sin embargo, desde el punto de vista curativo y de costo/beneficio la OMS no la recomienda.

Estos fármacos que al momento actual aun se están probando para el tratamiento de lepra, posiblemente en el futuro constituirán la columna vertebral de la terapia multidroga, régimen recomendado por OMS. Otros agentes como levofloxacina, esparfloxacina y claritromicina también son eficaces contra el *M leprae*. La OMS ha diseñado paquetes muy prácticos que contienen la medicación durante 28 días, distribuidos en ampollas, para PB y lepra de MB.

VACUNAS

La vacuna contra el bacilo de la lepra está siendo considerada. La vacunación con BCG se informa, puede parcialmente ser eficaz para protección contra la lepra, sin embargo, la protección no es mayor del 50% de pacientes por lo que el programa mundial de vacunación contra el *M leprae* no es económicamente factible. Actualmente, la vacunación contra la lepra no está disponible sino en programas de investigación, dejando como única arma adecuada el tratamiento multidroga contra el *M leprae*. El reciente progreso considerable de la ingeniería molecular ha permitido la dilucidación de la sucesión entera del genoma de *M. leprae*. Las nuevas estrategias de la vacuna probablemente se desarrollarán, usando estas técnicas de sucesión de genómica.

Tratamiento multidroga de la lepra*

Tipo de lepra. Tipo de tratamiento farmacológico. Duración (meses) Diario Mensual Paucibacilar Dapsona 100 mg.

Rifampicina 600mg, 6 meses Multibacilar: clofazimina 50mg + dapsona l00mg rifampicina 600 mg + clofazimina 300 mg 24 meses. Lesión Simple Paucibacilar Rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg, minociclina 100 mg. Dosis simple.

* Recomendaciones de OMS, modificado.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N' 675).

Comité de Expertos de la OMS Leprosy Global Situation. Wkly Epidemiol Rec. 2002, 77:1-8.

WHO. Reporten the third meeting of the WHO Technical Advisory Group on the elimination of leprosy Geneva, WHO:2002, WHO/CDS/CPE/CEE2002.29.

Risk of relapse in leprosy. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (documento inédito WHO/CTD-/LEP/94. 1; puede ser solicitado a la División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra-27, Suiza).

Pattyn S. R. et al. The Collaborative Study Group for the Treatment of Leprosy in Zaire and Rwanda. A controlled therapeutic trial in paucibacillary leprosy comparing a single dose of rimfapicin followed by one year of daily dapsone with ten weekly doses of rifampicin. Leprosy review, 1987; 58:349-358.

Pattyn S. R. et al. Evaluation of five treatment regimens, using either dapsone monotherapy or several doses of rifampicin in the treatment of paucibacillary leprosy. Leprosyreview, 1990; 61:151-156.

Pattyn S. R. Search for effective short-course regimens for the treatment of leprosy. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases, 1993;61:76-81.

Boerrigter G et al. Four-year follow up results of a WHO-recommended multiple-drug régimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases, 1991;59:255-261.

"Talidomida, Redescubrir Un Viejo Fármaco"- Revista Piel 2003; 18(8):446-58

Thalidomide And Its Analogs Overeóme Drug Resistance Of Human Múltiple Myeloma Cells To Conventional Therapy" Blood, 1 November 2000, Volume 96, Number 9.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIARUM PRINCIPIUM ET FINIS
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 101

SULFONAMIDAS

Edgar Samaniego.

INTRODUCCIÓN

Las sulfonamidas se encuentran entre los primeros agentes antibacterianos descubiertos y puestos en uso clínico, por lo mismo, su historia es jalón importantísimo en la lucha del hombre por su supervivencia. A comienzos del siglo, en 1908, Gelmo sintetizó el colorante para-amino-bencenosulfonamida que permaneció olvidado cerca de 25 años hasta 1932, cuando Klarer y Mietzch sintetizaron en Alemania, otro colorante de color rojo, la sulfamidocrisoidina introducida con el nombre comercial de ***Prontosil****; el Prontosil fue ineficaz contra bacterias in vitro, mas, Domagk realizando estudios en los laboratorios de investigación de la casa Bayer, observó que Prontosil protegía a ratones infectados con dosis letales de estreptococo beta-hemolítico. La ineficacia in vitro de sulfamidocrisoidina obedecía a que para actuar como antibacteriano debe desdoblarse a sulfanilamida, transformación que tiene lugar en el interior del organismo, tal como lo probaron Niti y Bovet. Parece que el primer ensayo clínico con sulfonamidas ocurrió en la propia hija de Domagk, amenazada con amputación de un miembro para corregir la infección provocada por un pinchazo, Prontosil evitó la amputación y recuperó a la enferma. En 1938, Domagk recibía el Premio Nobel de Medicina.*

Desde 1932 hasta nuestros días, cerca de 150 sulfonamidas han circulado en el mercado mundial, pero el advenimiento de los antibióticos hizo que fueran pospuestos como agentes antimicrobianos, por lo menos durante un par de décadas; sin embargo, desde que la Casa Roche patentó la asociación: sulfametoxazol trimetoprim con la cual se alcanzó un quimiobactericida de amplio espectro y elevada eficacia, estas sustancias, al menos esta asociación, sigue vigente.

QUÍMICA

Prácticamente todas las sufonamidas conocidas derivan de la sulfanilamida, son polvos blancos cristalinos, inodoros, poco solubles en agua, aunque las sales sódicas lo son fácilmente. El núcleo fundamental consiste en un anillo benzénico con un grupo sulfonilo (S02 NH2) y otro amino (NH2) en posición para; mientras el primero no es esencial para la actividad antibacteriana, excepto la presencia de azufre, el grupo amino es fundamental, en forma que al sustituirlo, el compuesto pierde actividad antibacteriana, además, el cambio del grupo NH2 a las posiciones orto o meta disminuye o anula la actividad antibacteriana.

Todas las sulfonamidas conocidas han resultado de realizar sustituciones en el grupo S02NH2 y por supuesto, de acuerdo al grupo sustituyente, varían en cuanto a la intensidad del efecto, propiedades farmacocinéticas, biodisponibilidad y potencialidad tóxica: las sulfonamidas con un anillo heterocíclico son las más potentes, las que tienen un solo anillo benzénico son las más tóxicas. (Fig. 101.1).

CLASIFICACIÓN

Tomando en consideración las características de absorción en el tubo digestivo, velocidad de excreción e intervalo de administración, se consideran los siguientes grupos:

a. Sulfonamidas de eliminación rápida que se absorben fácilmente y se administran entre 4-8 horas:

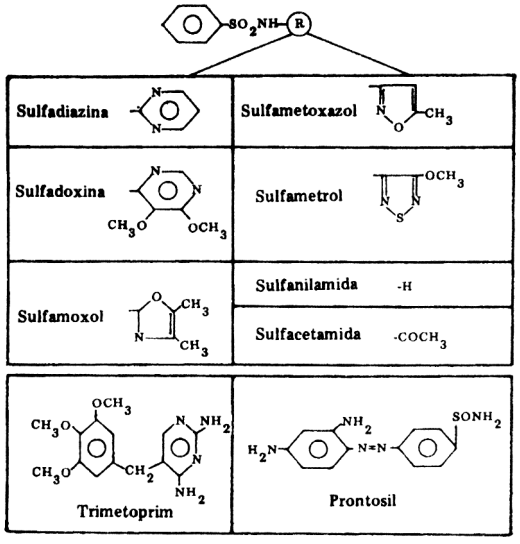
- Sulfisoxazol
- Sulfametizol.

b. Sulfonamidas de eliminación media que se absorben fácilmente y se administran entre 8-12 horas, tienen una V/i de 12-24 horas.

- Sulfametoxazol
- Sulfadiazina
- Sulfamoxol.

c. Sulfonamidas de eliminación lenta, que se absorben fácilmente y se administran cada 24 horas. Vida media 24-48 horas:

- Sulfadimetoxina
- Sulfametoxipiridazina.



101.1 Estructura del trimetoprim y sulfamidas

d. De eliminación ultralenta. Vida media 60 o más horas.

- Sulfadoxina
- Sulfametopirazina.

e. Sulfonamidas de acción intestinal, escasa mente absorbidas en intestino:

- Succinilsulfatiazol
- Sulfaguanidina
- Sulfazalazina.

f. Sulfonamidas de uso tópico

- Mafenida
- Sulfacetamida sódica.

Espectro antibacteriano

Las sulfas son bacteriostáticos, afectan a una gama amplia de gérmenes grampositivos y gramnegativos; son altamente sensibles: la mayoría de estreptococos del grupo A, H. influenza, H. ducreyi, neumococos, Ch. vibrio, E. coli, Brucellae, Pasteurella, C. diphteriae, nocardia, actinomicetos y clamidias. Son escasamente sensibles o bien se requieren dosis altas para atacarlos: Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Gonococos, Meningococos y Shigellas. Son resistentes: Pseudomonas, Clostridios, M. tuberculosum, algunas variedades de enterococos y estafilococos, Vibrio cholerae.

Mecanismo de acción

El crecimiento bacteriano es posible gracias a la formación de ácido fólico sintetizado por el organismo bacteriano; en la síntesis se utiliza como sustrato el ácido paraaminobenzoico o PABA el cual, por acción enzimática es unido a un derivado hidropteridínico para formar el ácido dihidropteroílico, paso previo para la síntesis de ácido fólico. Las sulfas compiten con el PABA y bloquean la formación del sustrato previo a la integración de ácido fólico, dando en su lugar análogos no funcionales que entorpecen el crecimiento ulterior de la bacteria. Por este mecanismo de acción, el efecto sulfamídico es reversible, en efecto, las sulfas dejan de actuar cuando las bacterias utilizan para su crecimiento otro metabolito que no sea ácido fólico, o bien, si en el medio de desarrollo bacteriano se aumentan las concentraciones de PABA, como ocurre en las supuraciones o si se administra procaína u otras sustancias que al metabolizarse producen PABA. Nótese que una sola molécula de PABA puede antagonizar entre 5 a 25.000 moléculas de sulfanilamida.

Resistencia bacteriana

El uso de sulfonamidas en dosis inadecuadas, el error en la selección de los gérmenes contra los cuales se utiliza, la utilización prolongada sin respuesta clínica satisfactoria o la aplicación durante un lapso corto, favorecen la selección de cepas resistentes. La resistencia bacteriana a las sulfonamidas parece estar bajo control genético de un plásmido que se transfiere dentro de la población con rapidez o también por mutación cromosómica. Se pensó que tal resistencia era irreversible, no obstante, la falta de uso durante varios años, ha demostrado que varias cepas previamente resistentes, volvieron a ser susceptibles. Las bacterias resistentes a una sulfonamida lo son a concentraciones equipotentes de todas las demás. En algunos casos, las bacterias previamente sensibles utilizan la sulfa como metabolito y se vuelven resistentes, en otros, favorecen el crecimiento bacteriano como ocurre con las ricketsias. La resistencia es cruzada entre las diferentes sulfamidas, no lo es con otros antimicrobianos.

Farmacocinética

Salvo las sulfonamidas del grupo e (véase clasificación) las demás se absorben fácilmente desde el tracto gastrointestinal, entre 3 a 4 horas luego de la administración oral se alcanza el pico de concentración plasmática y, aunque existen variaciones entre las distintas sulfonamidas, los niveles terapéuticamente eficaces oscilan entre 5 y 15 mg/100 mi. En el plasma circulan unidas a las proteínas en una proporción que varía entre el 20 al 95% con la circunstancia de que el metabolito acetilado tiene mayor afinidad que el fármaco original por la ligadura proteica; gracias a esta notable afinidad por las proteínas, las sulfonamidas pueden desplazar de los sitios de ligadura, no solamente a sustancias fisiológicas como la bilirrubina sino a otros fármacos aumentando la fracción libre de aquellos e incurriendo en fenómenos tóxicos, a ello se debe por ejemplo, la producción de kernicterus en el recién nacido.

Desde el plasma, estas sustancias alcanzan fácilmente los diferentes tejidos y humores: líquido céfalo raquídeo, peritoneal, sinovial, pleural, vencen la placenta y llegan al feto, asoman en la bilis y la leche materna, pero las concentraciones en esta última son bajas y salvo problemas de sensibilización en el niño, no ocasionan problemas.

El principal órgano para la biotransformación de las sulfonamidas es el hígado y la vía más importante para la inactivación es la acetilación del grupo NH2 aunque pequeñas proporciones se oxidan o se conjugan con ácidos glucorónico y sulfúrico. La tasa de acetilación está posiblemente determinada en forma genética de modo que en la población se distinguen dos tipos de acetiladores: rápidos y lentos cuya distribución es bimodal. Los acetiladores lentos presentan efectos indeseables con mayor frecuencia.

A través del riñon el organismo exonera la mayor cantidad de sulfonamidas, pero también se pierden por saliva, sudor, lágrimas, leche y heces. Tanto la fracción libre cuanto la acetilada se filtran por el glomérulo y sólo una cantidad muy pequeña es secretada por los túbulos; en la luz tubular parte se reabsorbe, en todo caso las concentraciones urinarias superan hasta en 25 veces aquellas plasmáticas, por lo que resultan útiles en las infecciones del tracto urinario.

Farmacopatología

Estas sustancias, a pesar de tener una estructura química sencilla ocasionan amplia gama de efectos indeseables, algunos francamente peligrosos, alrededor del 5-10% de sujetos que las consumen muestran estos efectos; la mayoría se producen por sensibilización y otros por toxicidad directa, las más peligrosas son las de acción prolongada.

TABLA 101-I
Principales asociaciones diaminopirimidínicas sulfonamidas

Nombre de la Asociación	COMPONENTES			Nombre Comercial
	Diaminopirimidínico	Sulfonamídico	Abreviatura	
Cotrimoxazol	Trimetoprim (TMP)	Sulfametoxazol	(SMZ)	Bactrim-Omsat, Septran
Cotrifamol	TMP	Sulfamoxol	(SDMO)	Supristol, Nevin
Cotrimazina	TMP	Sulfadiazina	(SDZ)	Tiglob, Coptin
Cotrimetrol	TMP	Sulfametrol	(SMT)	Lidaprim
Cotetroxazina	Tetroxoprima (TXP)	Sulfadiazina	(SDZ)	Tibirox

a. Trastornos renales.- Los cristales de sulfonamidas precipitan en pH ácido o neutro razón por la cual producen fácilmente cristaluria, hematuria y aun obstrucción. Para prevenir la cristaluria puede alcalinizarse la orina o administrar líquidos en mayor cantidad. En ocasiones más raras, las sulfonamidas pueden producir nefrosis tóxica o nefritis alérgica focal o generalizada. En la insuficiencia renal, de ser estrictamente necesarias se administrarán en dosis muy bajas.

b. Trastornos sanguíneos.- Pueden producir anemia hemolítica especialmente en sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, durante los tratamientos a plazo largo puede apreciarse anemia crónica. La agránulocitosis muy rara pero posible responde a fenómenos de sensibilización, suele estar precedida de neutropenia, por ello, en tratamientos a largo plazo, el primer conteo leucocitario que muestre neutropenia dará la voz de alarma. No se descarta la posibilidad de trombocitopenia, eosinofilia y anemia aplástica.

c. Trastornos gastrointestinales.- Cerca del 2% de pacientes presentan náusea, anorexia, vómito, diarrea y estomatitis que por presentarse tanto en la administración oral como parenteral, parecen depender de mecanismos centrales.

d. Reacciones de hipersensibilidad.- Entre estas, las manifestaciones cutáneas son las más comunes, oscilan desde el rash vulgar hasta la dermatitis exfoliativa pasando por la dermatitis morbiliforme, papular, urticaria y fotodermatitis. El síndrome de Stevens-Johnson es más común con las sulfonamidas de acción prolongada. Atrofia amarilla aguda del hígado, neuritis periférica, poliarteritis nodosa, son reacciones bastante raras. Las sulfonamidas dan fenómenos de hipersensibilidad cruzada, de modo que cuando se detecte esta alteración no debe administrarse ningún tipo de estas drogas, ni siquiera aquellas que tienen otras indicaciones como los diuréticos o hipoglicemiantes, con ellas emparentados.

e. Trastornos nerviosos.- Pueden provocar: depresión, ansiedad, somnolencia, insomnio, ataques sicóticos, ataxia, vértigo, tinitus.

f. Otras manifestaciones.- En ocasiones asoma cianosis por la formación de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia o la acción de un producto de oxidación. La sulfacetamida puede producir acidosis. Dolor de cabeza, hipotiroidismo, artritis, miocarditis y conjuntivitis también se han reportado.

Usos clínicos

La importancia clínica actual de las sulfonamidas radica sobre todo en la actividad bactericida que ofrecen combinadas con el trimetoprim (véase más adelante), su utilidad como monosustancias ha ido perdiendo interés no sólo por el advenimiento de modernos antibióticos sino por las serias complicaciones y efectos indeseables que dejamos descritos; no obstante, como son fáciles de administrar, sumamente baratas y no producen superinfecciones, resisten aún al embalaje de los potentes antibióticos.

En general se utilizan en las infecciones producidas por gérmenes sensibles pero tienen particular interés en infecciones urinarias, meningitis asociada al antibiótico de elección, toxoplasmosis, actinomicosis, nocardiosis.

El uso tópico ha sido bastante cuestionado, pero no deja de tener importancia la aplicación de mafenida o sulfadiazina argéntica en las quemaduras

TABLA 101-II
Caracteres farmacocinéticos de Trimetoprim y varias Sulfonamidas*

Nombre	% no unido a proteínas plasmáticas	Vd, en litros	t1/2 en horas	acetilación % N-4	% de droga activa en orina	CONC. PLASM.
TMP	55	70-130	10-12	---	70	2-4
SMZ	35	10-20	10	60	15	80-100
SDZ	60	30	9	30	65	20-40
SDMO	22	21	11	40	30	---
SMT	---	12	6-9	---	20	50

* Datos recopilados de diferentes autores.

de la piel, la administración de sulfazalazina en la colitis ulcerosa, enteritis y otras enfermedades inflamatorias del intestino, y de sulfacetamida en las conjuntivitis.

Interacciones con otros fármacos

Las sulfonamidas administradas conjuntamente con anticoagulantes cumarínicos intensifican el efecto anticoagulante y pueden determinar hemorragias por desplazamiento de los cumarínicos desde los sitios proteicos de ligadura en el plasma; la aspirina aumenta el efecto bacteriostático de las sulfas, intensifican el efecto anticonvulsivante de la fenitoína, aumentan el efecto hipoglicemiante de las sulfonilúreas, se inhiben ante la presencia de ácido paraaminobenzoico.

Dosis y preparados comerciales.- Ver tabla 101-III.

COMBINACIÓN DE SULFONAMIDAS CON TRIMETOPRIM

Los derivados diaminopirimidínicos como el trimetoprim, inicialmente utilizados para combatir plasmodios, revitalizaron a las sulfas, al demostrarse que, administrados conjuntamente tenían eficaz acción bactericida sobre número considerable de cepas bacterianas. La primera asociación que se introdujo fue el sulfametoxazol con trimetoprim y puesto que su éxito clínico fue completo, el trimetoprim se asoció a otras sulfonamidas en busca de diferencias clínico-bacterianas superiores, asunto que por supuesto no ha tenido el éxito buscado; de ahí que, la vía

TABLA 101-III
Sulfonamidas y combinaciones con trimetoprim

NOMBRE	DOSIS	FORMAS FARMACEUTICAS
MAFENIDA (Sulfamilon)	1- 2 aplicaciones por día	Crem. 8.5%
SULFACETAMIDA (Cetamide)	Inicial 4 g., luego 1 g. c/4 h. Tóp. 1 aplicación c/12 h.	Tab. 500 mg Got. 10-30%
SULFADIAZINA (Diacil)	Or. 4 g/día en dosis div. I.M. 1 g c/4h.	Tab. 300 y 500 mg Amp. 250 mg/ml/4 ml.
SULFADIMETOXINA (Madribón)	Or. Inicial 2 g luego 500 mg, por día.	Tab. 500 mg Jbe. 250 mg/ 5 ml.
SULFISOXAZOL (Gantrisin)	2-12 g diariamente	Tab. 500 mg Jbe. 500 mg/5 ml. Amp. 400 mg/ml.
SULFAGUANIDINA (Guanidan)	Or. 3 g 3 v/d.	Tab. 500 mg Amp. 500 mg/3 ml.
SULFAMETOXAZOL (Gantanol)	Inicial 1 g Mantenimiento 500 mg/12 h.	Tab. 500 mg Susp. 500 mg/5 ml.
SULFAMETOXIDIAZINA (Kirón)*	Inicial 2 g Mantenimiento 500 mg/día.	Tab. 500 mg
SULFAMETOXIPIRIDAZINA* (Lederkin, Midice)	Inicial 1 g Mantenimiento 500 mg c/12 h.	Tab. 500 mg
SULFAMOXOLE (Tardamide)	Or. Inicial 2 g luego 500 mg c/12 h.	Tab. 500 mg
SULFASALAZINA (Salazopirin)	Or. 1-2 g c/6 h.	Tab. 500 mg
SULFATIAZOL (Sulfex)	Inicial 3 g Mantenimiento 1 g c/4 h.	Tab. 500 mg Amp. 1-2 g
COTRIMOXAZOL (Bactrim, Septran, Omsat)*	2 Tab. c/12 h.	Tab.: SMZ 400-800 mg TMP 80-160 mg Jbe.: SMZ 200 mg TMP 40 mg/5 ml.
COTRIFAMOL (Supristol, Nevin)*	1-2 Tab. c/12 h.	Tab.: SDMO 400 mg TMP 80 mg Jbe.: SDMO 200 mg TMP 40 mg/5 ml.
COTRIMETROL (Lidaprim)*	2 Tab. c/12 h.	Tab.: SMT 400 mg TMP 80 mg Jbe.: SMT 200 mg TMP 40 mg/5 ml.

* De venta en Ecuador.

escogida cambió de rumbo, la asociación con otros derivados diaminopirimidínicos, tetroxoprima, del cual se obtienen resultados satisfactorios.

Nombramos las principales asociaciones que actualmente se encuentran en uso clínico: (Ver tabla 101-I).

Espectro antibacteriano

La presencia del trimetoprim amplía la actividad antibacteriana de las sulfonamidas por cuanto, las cepas que utilizan ácido fólico para su metabolismo, son atacadas por el trimetoprim (ver mecanismo de acción). Por consiguiente, resultan sensibles a cotrimoxazol y las otras combinaciones: estafilococos, estreptococos, diplococos, klebsiella, proteus, salmonella, shigella, brucella, neiseria, E. coli, H. influenza y otros. Solamente son resistentes: seudomonas, T. pallium, M. tuberculosis y leprae, S. perfringes.

Mecanismo de acción

Hemos visto anteriormente que las sulfonamidas atacan a los gérmenes sensibles compitiendo a nivel enzimático con el sustrato, ácido paraminobenzoico e impidiendo la síntesis de ácido fólico, metabolito esencial para el crecimiento bacteriano. El trimetoprim afecta a las bacterias en otro momento progresivo de su actividad biológica: inhibe la enzima dihidrofólico-reductasa e impide la síntesis de tetrahidrofolato, sustrato indispensable para la síntesis de las purinas y en último término de los ácidos nucleicos.

Este particular mecanismo de acción de las combinaciones sulfonamida-trimetoprim, no sólo que amplia el espectro antibacteriano ejercido por cada componente individual, sino que ejercita actividad bactericida. Además, cabe advertir que trimetoprim puede afectar también a la enzima dihidrofólico-reductasa humana ocasionando severos efectos indeseables, ventajosamente ello no ocurre, ya que se requieren concentraciones 100.000 veces superiores para inhibir la enzima humana.

En lo que hace relación con cotrimoxazol, la combinación más estudiada y conocida, luego de su administración oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas y tisulares que superan holgadamente aquellas concentraciones mínimas requeridas para inhibir el crecimiento de los gérmenes sensibles.

Farmacocinética

La razón de haber combinado inicialmente trimetoprim con sulfametoxazol fue la de que varios parámetros farmacodinámicos de esta sulfonamida se aproximan más a los correspondientes de trimetoprim; sin embargo, es oportuno advertir que la combinación ideal será aquella que ofreciera una sulfa con los mismos caracteres farmacocinéticos que su socio el trimetoprim, aspiración por lo menos hasta el instante, imposible. Un sólo ejemplo al respecto pondrá en claro el enunciado: si trimetoprim alcanza concentraciones óptimas en plasma a los 30 minutos, ofrece una vida media plasmática de 10 horas y se elimina activo por la orina, mal se podría asociarlo a una sulfa cuya concentración plasmática óptima se alcanza en 2 horas, con una vida media de 2 y eliminación urinaria de formas exclusivamente inactivas. En la tabla 101-II se revisan algunos caracteres farmacocinéticos de las sulfonamidas actualmente en combinación con trimetoprim.

Por el análisis de los datos que se consignan en la tabla 101-II y por supuesto de otros, las ventajas y desventajas de una y otra sulfonamidas no tienen mayor trascendencia desde el punto de vista clínico.

En general, luego de la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas útiles a los 30 minutos, el 45% de trimetoprim circula unido a las proteínas del plasma y el 65% de sulfametoxazol; las mayores concentraciones tisulares se observan en riñon, hígado y pulmón, pero los compuestos difunden con facilidad a todos los tejidos y humores del cuerpo. Trimetoprim se metaboliza en el hígado y se elimina por riñon fundamentalmente por secreción tubular, el 78% en forma activa y el 22% restante metabolizado.

Farmacopatología

En general estos preparados son bien tolerados cuando se administran en dosis terapéuticas, la serie de efectos indeseables reportados con las sulfonamidas corresponden a estas preparaciones; aquí no obstante debe señalarse que, las combinaciones trimetoprim-sulfonamidas no producen teratogenicidad y sus dosis letales 50 se encuentran en varios cientos de veces más alejadas que las usadas clínicamente; no obstante, su uso debe observar las recomendaciones hechas en el caso de las sulfas en cuanto a mujeres

gestantes y niños; esto es, no administrar a mujeres embarazadas momentos antes del parto ni a niños menores de seis meses de edad.

Usos clínicos

Las combinaciones de sulfas y trimetoprim, especialmente el cotrimoxazol han alcanzado amplio y extenso uso clínico en variedad de procesos infecciosos, se trata de un fármaco de elección en prostatitis agudas y crónicas, shigelosis intestinal, "diarrea del viajero", neumonía a Pneumocystitis carinii. Se aplica con éxito en infecciones urinarias no complicadas, profilaxis de infecciones urinarias recurrentes; es alternativo de betalactámicos e infecciones de vías respiratorias superiores, gonorrea o neumonía por H. influenza.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BERGFORDS, P.G.: Studies on the optimal dosage of cotrimazine in children. Infection, 9, 1979.

FINLAND, M, KASS, E.H.: Trimetoprim-Sulpha-methoxazole. J. Infect. Dis. (Suppl) 128:5433, 1973.

GOLDMAN R, and PEPPERCORN, M.A.: Sulfasalazine. N. Engl. J. Med. 293:20, 1975.

KAHN, S.B., FEIN, S. A. and BRODSKY, L: Effects of trimethoprim on folate metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther. 9:550, 1968.

REEVES, D.S. and WILKINSON, P.J.: The Pharma-cokinetics of Trimethoprim-Sulphonamide combinations, Including Penetration into Body Tissues. Infection. Suppl. 4, vol. 7, 1979.

SYMPOSIUM (varios autores) Update and advances in intravenous therapy with trimethoprim. -sulfamethoxazole Rev. Infect-Dis 9 (Suppl. 2: (53), 1987.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 102

ANTISÉPTICOS, DESINFECTANTES Y ESTERILIZANTES

Luis Darquea.

Desinfectantes son productos químicos que inhiben el crecimiento de los microorganismos o los destruyen en el medio inanimado. Los desinfectantes con toxicidad lo suficientemente baja para las células huéspedes y que por tanto pueden ser aplicados directamente sobre la piel, membranas mucosas o heridas se denominan ***antisépticos***. Difieren de los agentes quimioterapéuticos en que poseen poca o ninguna toxicidad selectiva. Los **esterilizantes** matan a todo tipo de microorganismos tanto a las células vegetativas como esporas y generalmente a los virus, cuando se aplican a los materiales durante un tiempo y una temperatura adecuados.

La acción antibacteriana de los antisépticos y desinfectantes depende de su concentración, la temperatura y el tiempo de exposición. Concentraciones muy bajas pueden estimular el crecimiento bacteriano, concentraciones mayores pueden ser inhibitorias y concentraciones todavía más altas pueden llegar a ser bactericidas para determinados microorganismos, su penetración a través de la piel es favorecida por la humedad, temperatura y oclusión relativas. Estos agentes deberían ser mortales para los microorganismos a gran dilución, no lesionar los tejidos o sustancias inanimadas, estables, que no manchen, inodoros y de acción rápida aún en presencia de proteínas extrañas, exudados o fibras.

Los procesos de desinfección previenen la infección reduciendo el número de organismos potencialmente infectivos sea porque los matan, remueven o diluyen. Muchas de estas sustancias fueron usadas en el pasado, actualmente la mayor parte de ellas han sido desplazadas por sustancias quimioterapéuticas. Las áreas en las que todavía perduran son en la antisepsia urinaria y tópica. En esta última, entorpecen la cicatrización y se absorben irregularmente. En general, la limpieza de las heridas y abrasiones con agua y jabón es más eficaz y menos dañina que la aplicación de antisépticos tópicos.

Los desinfectantes para la **FDA** son sustancias químicas capaces de destruir en 10 a 15 minutos todos los microorganismos depositados sobre un material vivo o inerte, incluyendo formas vegetativas de hongos, bacterias, levaduras o virus, alterando lo menos posible el sustrato donde residen.

La desinfección implica la destrucción de todo tipo de microorganismo vivo, mediante el empleo de agentes físicos (radiación ionizante, calor o húmedo o sistemas de vapor a presión) o químicos. Con frecuencia se utiliza una combinación de estos agentes.

Un procedimiento muy importante para prevenir la infección es el lavado de manos que diluye al microorganismo potencialmente infectante. Otro, es el uso de guantes, mascarillas o condones que al formar una barrera, previenen la entrada del patógeno al huésped.

Los antibióticos de uso tópico de corto espectro de acción y de baja toxicidad (bacitracina y mupirocina), se prefieren a los antisépticos.

PRINCIPALES ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

ALCOHOLES

Los alcoholes alifáticos, actúan como antisépticos orgánicos al *precipitar las proteínas y disolver los lípidos de la membrana bacteriana*. Eliminan rápidamente bacterias vegetativas, M. tuberculosis, e inactivan algunos hongos y virus lipofílicos. Son considerados desinfectantes de bajo nivel.

No poseen acción esporocida ni penetran al material orgánico que contiene proteínas, por lo que no se los utiliza como esterilizantes. Su acción residual es escasa debido a que se evaporan en su totalidad.

Los dos alcoholes más frecuentemente utilizados son el alcohol etílico o etanol y el alcohol isopropílico.

ALCOHOL ETÍLICO (ETANOL).- Es un líquido transparente, incoloro, móvil, volátil e inflamable. Sus concentraciones varían entre el 50 y el 90%. Cuando se le agregan sustancias desnaturalizantes se lo denomina *alcohol desnaturalizado o industrial* y no debe ser bebido. Sus aplicaciones son diversas:

En farmacia como disolvente y como punto de partida para la fabricación de muchos compuestos, también se lo utiliza como combustible.

En el organismo a nivel sistémico se comporta como un depresor del SNC, sobre los tegumentos, ha tenido aplicaciones como agente de limpieza, refrescante e hipotérmico. En concentraciones del 50% es un astringente de la piel pudiendo disminuir la sudoración excesiva y prevenir las úlceras de decúbito en pacientes inmovilizados.

En concentraciones del 60-90%, en solución acuosa actúa como germicida luego de 1 a 2 minutos de contacto.

A una concentración óptima (70% en peso) es un buen antiséptico de la piel y su presencia en aerosoles puede ser un buen desinfectante para los respiradores mecánicos. Con la aplicación frecuente, puede producir irritación y resequedad de la piel.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO (ISOPROPANOL).- Sus concentraciones varían entre el 70 y el 100%, es superior al etanol como antiséptico, pero más secante e irritante de la piel. Forma parte de lociones para después de afeitar, linimentos y frotaciones. El efecto secante puede ser parcialmente aliviado con la adición de emolientes a la preparación.

No deben utilizarse en heridas abiertas, ya que son productos irritantes y favorecen la aparición de coágulos, que encierran dentro bacterias vivas que se encuentran aún en la herida.

Por ser inflamables los alcoholes deben ser guardados en lugares frescos y bien ventilados. Debe dejarse evaporar el alcohol antes de usar electrocauterios, electrobisturís y cirugía láser. Puede causar daño corneal aplicado sobre el ojo, por ello los instrumentos como los tonómetros que han sido desinfectados con alcohol deben utilizarse luego de que éste se ha evaporado.

ALDEHÍDOS

Son usados para la desinfección o esterilización de instrumentos como endoscopios de fibra óptica, equipos de terapia respiratoria, hemodializadores, mangos dentales y otros equipos que contengan goma o plástico que no resisten la exposición a altas temperaturas. Son considerados desinfectantes de alto nivel.

Los aldehidos actúan por alquilación de grupos químicos en proteínas y ácidos nucleicos, lo que produce su coagulación y precipitación que les confiere un amplio espectro de actividad destructiva sobre bacterias, virus y hongos. No son corrosivos para el metal, plástico o caucho.

Los fracasos en la esterilización o desinfección pueden deberse a: diluciones que se encuentran por debajo de la concentración eficaz, falta de penetración en los pequeños conductos y, presencia de material orgánico. Los baños de circulación automática facilitan la penetración de la solución en los instrumentos y disminuyen el tiempo de exposición del operador a los vapores.

FORMALDEHÍDO.- Es un gas que en solución acuosa al 35% (formalina), ejerce un efecto ger-

micida lento. Al 0.5% requiere de 6 a 12 horas para destruir bacterias y de 2 a 4 días para destruir esporas.

En concentraciones de 1 - 10% es irritante para los tejidos y puede originar reacciones alérgicas y eczemas de contacto. A las concentraciones señaladas su principal uso es como desinfectante de instrumentos y material quirúrgico. En concentraciones de 20 - 30%, puede ser usado en la hiperhidrosis de pies y manos. Al 40%, para la desinfección de ambientes. Asociado a anestésicos de superficie en formulaciones antihemorroidales y junto a otros antisépticos para las duchas vaginales. Se los usa también en la preparación de toxoides y otros biológicos a base de bacterias inactivadas, en la preservación y embalsamamiento de tejidos, en preparaciones al 4% (formalina 10%) se utiliza para fijar tejidos.

El formaldehído tiene un olor característico picante que es altamente irritante para la mucosa respiratoria y los ojos a una concentración de 2-5 ppm. Es potencialmente carcinogénico por lo que se han establecido estándares de tiempo promedio de 8 horas como límite a su exposición.

GLUTARAL o glutaraldehído, es superior al formaldehído como desinfectante de utensilios médicos que pueden contener esporas de Clostridios tetani y Clostridios welchi así como virus de la hepatitis B, SIDA, poliomielitis o Herpes simple.

Es poco volátil pero capaz de provocar dermatitis de contacto. En solución alcalina al 2% asociado a alcohol isopropílico al 70%, desinfecta y esteriliza material médico que no puede esterilizarse al calor. Puede ser aerosolizado para la desinfección de ambientes hospitalarios. A los 10 minutos es capaz de destruir cualquier microorganismo y las esporas en 3 - 10 horas. Su actividad desaparece a las 2 semanas de haberlo preparado porque tiende a polimerizarse en solución salina.

Es recomendable cuidados de protección para los trabajadores expuestos al glutaraldehído en concentraciones mayores a 0.2 ppm. pues en ellos puede ocasionar náusea, cefalea, irritación ocular, rinitis, asma, dermatitis y decoloración de la piel.

Combinaciones de formaldehído al 30%, glutaraldehído al 50% y amonio cuaternario al 50% han sido utilizadas para la desinfección de pisos, paredes, puertas y mobiliario, por su acción bactericida, fungicida y virucida.

ORTOFALDEHÍDO (OPA), posee una alta actividad germicida, se lo utiliza en la desinfección de endoscopios en un tiempo de 12 minutos a 20 grados centígrados, no emite vapores irritantes y es útil pa la mayor parte del material quirúrgico.

METENAMINA.- (Aminoformo-hexamina o urotropina) Administrada por vía oral bajo la forma de mandelato o hipurato, tiene aplicación como antiséptico urinario a condición de que el pH urinario se mantenga por debajo de 5.5 lo que permite que se libere formaldehído. Esta acción es inespecífica contra muchos microorganismos diferentes, susceptibles al formaldehído y a la acidez del medio.

BIGUANIDAS

CLORHEXIDINA.- Es una biguanida catiónica con muy baja solubilidad en agua. Diglocunato de clorhexidina soluble en agua es usada en *formulaciones acuosas* como un antiséptico. La clorhexidina, tiene un amplio espectro de actividad pudiendo comportarse como bactericida o bacteriostático contra bacterias grampositivas y gramnegativas, posee una moderada actividad contra hongos y virus y una pobre actividad sobre micobacterias. Su eficacia es mayor frente a los cocos grampositivos y menor frente a los bacilos grampositivos y gramnegativos, inhibe la germinación de las esporas. Se adsorbe a las membranas bacterianas y causa filtración de pequeñas moléculas y precipitación de las proteínas citoplasmáticas. Es activo a un pH de 5.5-7.0 y su acción es más lenta que la de los alcoholes pero a causa de su persistente actividad residual, cuando es usada en forma repetitiva produce un efecto equivalente a los alcoholes.

Digluconato de clorhexidina es resistente *a la inhibición por materia orgánica y sangre*. Agentes aniónicos como bicarbonatos, cloruros, fosfatos y no aniónicos en hidratantes, jabones neutros y surfactantes pueden neutralizar su acción. En formulaciones al 4% posee actividad antibacteriana levemente más fuerte que en las nuevas formulaciones al 2% y es útil para la limpieza quirúrgica en forma más eficaz que el hexaclorofeno o la yodopovidona. Clorhexidina en formulaciones al 0.5% en alcohol al 70% se encuentra disponible en algunos países y es más eficaz que las formulaciones acuosas al 4%.

Las soluciones de clorhexidina dejan sobre la piel un residuo que produce un efecto antibacteriano persistente por 1 a 2 días más por lo que se lo utiliza en infecciones superficiales de piel, quemaduras, acné vulgar, irrigación de heridas e infecciones quirúrgicas. Se usa para bañar neonatos y prevenir así las

infecciones por estreptococos o estafilococos. Sus acciones no son influidas por la sangre, pus o jabones.

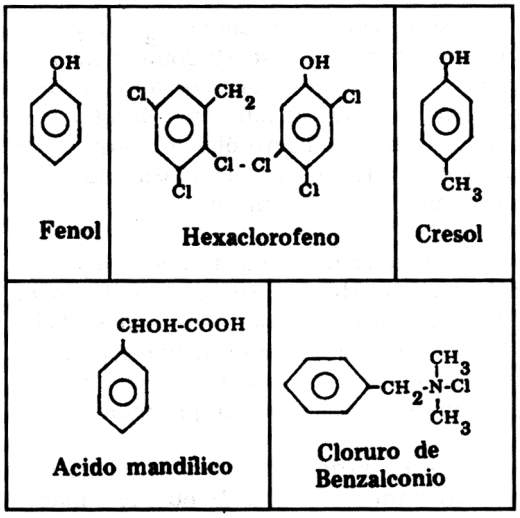
Es útil en las lesiones bucofaríngeas utilizado como colutorio y gargarismos. Se adhiere al esmalte dental e impide el desarrollo de la placa bacteriana.

Su toxicidad oral es baja debido a la pobre absorción intestinal. Produce excitación del SNC seguido de depresión. No debe usarse en cirugía de oído medio por cuanto causa sordera sensorial, también puede causar daño neural durante las neurocirugías. Se debe evitar el contacto con los ojos y no se recomienda su utilización en las cavidades corporales. Puede originar sensibilización así como permitir el crecimiento de Pseudomonas en sus soluciones y causar epidemias hospitalarias.

Como desinfectante de instrumentos limpios, estos deben ser sumergidos durante 30 minutos en una solución al 0.05% que contiene nitrito de sodio al 0.1% para evitar la corrosión metálica, para la desinfección de urgencia los instrumentos deben ser sumergidos durante 2 minutos en una solución al 0.5% en alcohol al 70%. Las jeringas y agujas deben ser cuidadosamente lavadas con agua estéril antes de su uso.

FENOLES Y DERIVADOS.- Desde que el cirujano inglés José Lister difundiera la antisepsia, los fenoles no sólo se convirtieron en los antisépticos y desinfectantes de elección, sino que el fenol sirvió de prototipo a los nuevos agentes que se fueron descubriendo posteriormente.

FENOL o ácido carbólico al 0.5%-2%, desnaturaliza las proteínas, tiene aplicaciones como cáustico, desinfectante, anestésico tópico. Se encuentra en ciertos colutorios antisépticos, preparados antihemorroidales y para quemaduras. (Fig. 102.1)



102.1 Estructura molecular de antisépticos fenólicos

El fenol crudo es un agente muy eficaz y económico para desinfectar excrementos. Su actividad suele incrementarse asociándolo con jabones para la limpieza de superficies inanimadas o el tratamiento de excretas. No se lo utiliza en forma prolongada a causa de su efecto corrosivo sobre los tejidos, por su toxicidad cuando se absorbe y por sus efectos carcinogénicos.

CRESOL.- También denominado hidroxitolueno, es un derivado del fenol que tuvo las mismas aplicaciones como desinfectante y antiséptico, pero los antisépticos modernos lo han desplazado.

Se lo usa en la desinfección de pisos en hospitales y otros objetos inanimados.

Por su insolubilidad en agua se lo combina con soluciones jabonosas que lo vuelven más soluble pero menos eficaz.

RESORCINOL o resorcina, posee propiedades bactericidas y fungicidas 3 veces menos potentes que el fenol. Tiene aplicaciones en dermatología para el tratamiento de la psoriasis, eczemas, dermatitis seborreica, acné y tiñas.

HEXILRESORCINOL, es otro derivado fenólico. Las soluciones al 0.1% tienen aplicaciones en enjuagues bucales, gargarismos y como limpiador de heridas cutáneas. Es irritante de la mucosa bucal y tracto respiratorio y su solución alcohólica es vesicante.

HEXACLOROFENO, también denominado surofeno, es un bifenol policlorado que a bajas concentraciones inhibe ciertas enzimas de la membrana bacteriana y a concentraciones más altas provoca su destrucción.

El hexaclorofeno tiene un efecto antiséptico frente a grampositivos y es potente tuberculocida, con escasa actividad frente a gramnegativos y esporas; de hecho, E. coli y Ps. aeruginosa pueden contaminar las soluciones de hexaclorofeno y diseminar infecciones intrahospitalarias lo que puede prevenirse añadiendo cloroxilenol a las soluciones.

Jabones y detergentes que contienen hexaclorofeno al 3% son eficaces para retardar o prevenir la colonización por *estafilococos* de la piel de los recién nacidos en las salas hospitalarias. No obstante, el baño repetido con tales preparaciones especialmente

en los prematuros y ocasionalmente en adultos, puede permitir la absorción del hexaclorofeno en suficiente cantidad para causar edema cerebral acompañado de convulsiones. Por esta razón, el uso profiláctico sistemático de esta preparación con hexaclorofeno al 3% no se recomienda a pesar del resurgimiento de las infecciones estafilocócicas en estos grupos.

Otros compuestos relacionados son el cloroxilenol y triclosan o cloxifenol con aplicaciones en quemaduras menores, rozaduras, picaduras, acné, seborrea y pie de atleta. Pueden irritar la piel y producir reacciones alérgicas.

OXIDANTES

Algunos agentes antisépticos ejercen su efecto antimicrobiano debido a su acción oxidante. La mayor parte de ellos ha caído en desuso y sólo el peróxido de hidrógeno, el perborato de sodio, el peróxido de benzoílo y el permanganato de potasio se usan ocasionalmente.

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO. La solución de peróxido de hidrógeno USP contiene 3% de H_2O_2 en agua y se lo comercializa en forma de solución al 3-7% en agua, con el nombre de **agua oxigenada.**

Su breve período de acción antimicrobiana se debe a que en contacto con los tejidos libera oxígeno molecular y radicales hidroxilos. Con excepción de los gérmenes anaerobios posee un escaso efecto bactericida. No penetra a los tejidos y las principales aplicaciones del peróxido de hidrógeno son como enjuague bucal y para limpiar las heridas, para desinfectar los lentes de contacto pulidos y para la desintegración de los tapones de cerumen.

Se presenta en formas de 10 y de 20 volúmenes, esta última para la decoloración del cabello en uso cosmético.

PERBORATO DE SODIO en solución acuosa al 70% se descompone en metaborato sódico y peróxido de hidrógeno, que en presencia de catalasa de la materia orgánica desprende oxígeno naciente, ejerciendo un fugaz y superficial efecto germicida con la remoción de detritos del medio. Por los riesgos del uso indiscriminado de este preparado en enjuagues bucales, se previene al usuario contra la hipertrofia de las papilas de la lengua, conocida como lengua vellosa.

PERÓXIDO DE BENZOÍLO.- Tiene propiedades bactericidas leves frente a bacterias anaerobias. Cuando se aplica en la piel presenta además efectos queratolíticos, antiseborréicos e irritantes. Se lo indica en el acné vulgar y seborrea, acné rosácea y en el pie de atleta. Se lo usa en lociones, cremas y geles al 5-10% que provocan una sensación quemante que desaparece con los días de aplicación. A las 2 semanas de tratamiento, la piel sufre una descamación denominada "peeling". Puede provocar dermatitis de contacto, posee además el inconveniente de decolorar la ropa.

PERMANGANATO DE POTASIO contiene cristales purpúreos que se disuelven en el agua dando soluciones purpúreas intensas que tiñen a los tejidos y a la ropa de pardo. Una dilución de permanganato de potasio a 1:10000 mata muchos microorganismos en una hora. Concentraciones mayores son irritantes para los tejidos. Se lo utiliza en las lesiones cutáneas exudativas.

OXIDO DE ETILENO es un agente alquilante de los grupos SH de las proteínas, útil para esterilizar material médico de plástico o goma, que no resisten altas temperaturas. Es un gas volátil, explosivo pero no corrosivo, que difunde con rapidez y facilidad a través de artículos ya embalados, los que deben estar expuestos durante 3-8 horas. La esterilización se efectúa en cámaras cerradas con un grado de humedad del 40 - 60%, asociado a CO_2 y temperatura de 20 – 45ºC. el peligro de explosión se evita asociándolo a CO_2 o a hidrocarburos flurados.

Una vez esterilizado el material (guantes, sondas, catéteres, jeringas, goteros, mantas, sábanas, colchones, etc.) debe aireárselo durante 10 - 20 horas a fin de eliminar el fármaco y sus metabolitos.

AGENTES TENSIOACTIVOS

Son ácidos grasos y sus sales disueltas en agua, generalmente sirven para limpiar y eliminar la suciedad de la piel y de cualquier otra superficie, sobre la cual se los hace actuar. Sus moléculas tienen un extremo polar hidrófilo (grupos carboxilo y carboxilato) que se disuelve en el agua y es insoluble en grasas, mientras el otro extremo no polar hidrófobo (cadena alquílica) es insoluble en agua y soluble en grasas.

El carácter hidrófilo del grupo polar y el grado relativo de polaridad son suficientemente preponderantes para que el producto sea soluble en medio acuoso y determine la tendencia a acumularse en las interfases.

Desde el punto de vista de su estructura química, los agentes tensioactivos pueden ser amónicos, catiónicos, anfotéricos y no iónicos.

AGENTES AMÓNICOS. Los tensioactivos aniónicos más conocidos son los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los que contienen iones carboxilato son los denominados **jabones**, que se preparan por saponificación de glicéridos naturales de ácidos grasos en solución alcalina. Varían en su composición dependiendo de las grasas o aceites específicos y del álcali particular del cual derivan. Puesto que el NaOH o el KOH son bases fuertes, en tanto que la mayor parte de los ácidos grasos son débiles, casi todos los jabones son fuertemente alcalinos cuando se disuelven en agua. (pH 8.0 a 10.0) Así, pueden *irritar* la piel que tiene un pH de 5.5 a 6.5. Los jabones especiales usan trietanolamina como base y, cuando se disuelven, están cercanos a un pH de 7.0. En tanto que los jabones más comunes son bien tolerados, su uso excesivo puede resecar la piel normal. Los perfumes adjuntos pueden sensibilizar o irritar la piel. En general, estas preparaciones no son tóxicas, son biodegradables, pero irritantes para las mucosas.

Las soluciones de agentes aniónicos se neutralizan en presencia de agentes catiónicos por lo que se evitará asociarlos.

Los jabones son agentes limpiadores que al contactarse con la suciedad, su extremo hidrófobo se disuelve en ésta, mientras que su extremo hidrófilo se disuelve en el agua, disminuyendo las fuerzas de atracción entre la suciedad y el sustrato, hasta conseguir su total separación y la suspensión de las partículas en el agua. Al quedar rodeadas de una capa hidrófila que las convierte en solubles, son eliminables por aclaramiento con agua limpia.

Los jabones comunes retiran la mugre así como las secreciones superficiales, la descamación epitelial y las bacterias contenidas en ellas. El lavado de manos con jabón es bastante efectivo para eliminar las bacterias transitorias y otros microorganismos contaminantes de las superficies cutáneas, hecho muy importante que controla la diseminación bacteriana que tanto daño causa en los hospitales y otros sitios de congestión, con la aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos. Para conseguir una acción antimicrobiana adicional, se han agregado ciertos agentes químicos desinfectantes como hexaclorofeno, fenoles, carbanilidas, etc a ciertos jabones.

AGENTES CATIÓNICOS. Debido a que los *agentes aniónicos no actúan en medio ácido y precipitan en aguas duras*, surgieron otros tensioactivos que sustituyeron los ácidos grasos por cadenas hidrocarbonadas sintéticas como las aminosales y las sales de amonio cuaternario, que se usan a menudo como tensioactivos disueltos en agua y cuyos cationes, se adsorben muy fácilmente a estructuras de la membrana celular, ocasionando efectos bactericidas y fungicidas. Las sales de amonio cuaternario se prefieren a las sales de aminas libres, por cuanto no dependen del pH. Su acción bactericida frente a bacterias gram positivas se debe a la inactivación de enzimas productoras de energía, a la desnaturalización de proteínas y a la ruptura de la membrana celular. Son además bacterioestáticas, fungiestáticas, esporostáticas e inhiben a los virus lipofílicos; no poseen acción sobre las esporas, virus hidrofílicos ni sobre el micobacterium tuberculosis.

Estos agentes son utilizados en la desinfección de instrumental médico, se los puede aplicar en piel y mucosas. En la industria, casas de salud y en el hogar, se los utiliza como humectantes y detergentes por sus propiedades desinfectantes y antisépticas.

Entre los preparados más conocidos tenemos los *cloruros* de **benzetonio** y de **cetalconio** y los *bromuros* de **cetilpiridinio**, **domifeno** y en soluciones de 1:1000 a 1:10000.

Los preparados entre el 1-2% no son irritantes, pero sí lo son cuando superan el 3%. Sobre la piel, forman una película bajo la cual pueden proliferar bacterias gramnegativas y Pseudomonas. A mayores concentraciones a nivel sistémico, pueden causar bloqueo neuromuscular (acción tipo curare) y muerte.

Como antisépticos son menos eficaces que la clorhexidina y compuestos yodados; la presencia de material orgánico limita su acción y son antagonizados por los jabones.

AGENTES ANFOTÉRICOS.- El grupo principal de moléculas de esta categoría es el que contiene grupos carboxilato o fosfato como anión y grupos amino o amonio cuaternario como catión. Aparecen en una posición intermedia entre los agentes iónicos y no iónicos.

AGENTES NO IÓNICOS. Son un grupo de esteres alquílicos del sorbitol hidroxietilado; poseen baja toxicidad, son estables y compatibles entre sí por

lo que se los puede mezclar y añadir aditivos que amplia sus aplicaciones.

El perborato elimina las sustancias coloreadas, la carboximetilcelulosa evita el depósito de partículas de suciedad entre los tejidos lavados, los agentes blanqueantes se fijan sobre las fibras y reflejan la luz ultravioleta en forma de luz visible, aumentando así la luminosidad de los tejidos blancos, los agentes abrasivos arrancan la suciedad de los suelos, cocinas, etc.

Como aditivos también se incorporan a los detergentes enzimas como las *hidrolasas* o *amilasas* para descomponer sustancias proteicas y polisacáridos respectivamente, que son constituyentes de ciertos compuestos difíciles de eliminar cuando se adhieren al sustrato textil.

COMPUESTO HALOGENADOS

COMPUESTOS CLORADOS.- El cloro elemental es un metaloide muy reactivo y sus sales son muy solubles en agua, excepto para las de plata, mercurio y cobre. Los compuestos oxigenados del cloro son casi siempre solubles en agua. El cloro ejerce su acción antimicrobiana en forma de ácido hipocloroso no disociado (HOC1), que se forma cuando el cloro se disuelve en el agua a pH neutro o ácido. Cuando el pH se incrementa, se forma el ion hipoclorito (OCI^-) que es menos activo.

HIPOCLORITO DE SODIO.- La solución de hipoclorito de sodio es germicida y desodorante debido al poder oxidante del ácido hipocloroso. Su uso principal es la purificación del agua pues, destruye bacterias, hongos, virus y protozoos siendo 10 veces superior este efecto a pH 6 que a pH 9. Su acción también es afectada por la presencia de sustancia orgánica. La cantidad de cloro unida por la materia orgánica (por ejemplo, el agua) y de esta manera no disponible para la actividad antimicrobiana se denomina *"demanda de cloro*". La demanda de cloro es de 0.5 ppm. para las aguas limpias, mientras que en aguas fuertemente contaminadas son necesarias hasta 20 ppm. para lograr un efecto bactericida. También tiene aplicación universal en el tratamiento del agua de las piscinas de natación y desinfección de objetos inanimados.

En situaciones de emergencia como las que sufren las comunidades por las aguas contaminadas, es útil el siguiente tratamiento:

Añadir cloro al agua en las siguientes proporciones:

Contenido en cloro	Gotas por litro de agua limpia	Gotas porlitro de agua turbia o coloreada
1%	10	20
4-6%	2	4
7-105	1	2

Sí se desconoce el porcentaje de concentración, deberán usarse 10 gotas por litro de agua. Una vez hecha la solución, se la deja reposar durante 30 minutos. El agua adquiere un leve olor a cloro; sí no es así, se reforzará la dosis dejándola reposar por 15 minutos más.

La eficacia de la clorinación depende del cloro residual libre que quede en el agua. El cloro combinado es menos eficaz y su poder desinfectante disminuye cuando el pH asciende a 7.5 o más; es importante por lo tanto mantener un pH ácido del agua.

Los preparados existentes en el comercio son baratos, fáciles de obtener, manipular y aplicar y, pueden usarse igual para potabilizar el agua de bebida como para lavar los alimentos, utensilios domésticos, ropa, letrinas, etc. El cloruro de cal da una solución de hipoclorito cuando se disuelve. Es una forma barata (pero inestable) de cloro usada principalmente para la desinfección de excretas en el campo.

Para la limpieza de pisos, letrinas y paredes, deberán usarse soluciones de cloro conteniendo de 10 - 20 mg x litro.

La solución de hipoclorito de sodio USP, NaOCl, al 0.5% (solución de Dakin modificada) contiene aproximadamente 0.1 g de cloro disponible en 100 ml. Se la usa como líquido de irrigación para limpiar y desinfectar las heridas contaminadas. Los blanqueadores caseros que contienen cloro pueden servir como desinfectantes de objetos.

Una solución de 1:10 proporciona 5000 partes por millón de cloro, a esta concentración se encuentra en los blanqueadores domésticos y está recomendada por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para desinfectar manchas sanguíneas y eliminar esporas. Mientras que concentraciones de 1000 a 10000 ppm son tuberculosidas; 100 ppm eliminan hongos vegetativos en una hora, pero las esporas de los hongos requieren de 500 ppm y los virus son inactivados con 200 a 500 ppm. Las diluciones de 5.25% de hipoclorito de sodio que hacen un pH de 7.5 - 8 mantienen su actividad durante meses en envases ámbar bien cerrados. La frecuente apertura de los frascos disminuye la actividad notablemente.

HALAZONA.- Es una cloramina empleada en forma de tabletas para la esterilización de pequeñas cantidades de agua para beber. Se recomienda de 4 a 8 mg de halazona por litro de agua, dejándola reposar entre 15 a 60 minutos a menos que contenga una gran cantidad de material orgánico. No inactiva los quistes de ameba histolítica.

COMPUESTOS YODADOS

El **yodo** en solución al 1:20000 es bactericida en un minuto, mata esporas en 15 minutos. La tintura de yodo USP contiene el 2% de yodo y 2.4% de sodio yodado en alcohol. Es el antiséptico más activo para la piel intacta. Su utilidad es limitada a causa de las serias reacciones de hipersensibilidad que pueden ocurrir y porque mancha la ropa.

A razón de 5 gotas por litro sirve para desinfectar el agua, si el agua está turbia habrá que duplicar las dosis. Una vez hecha la solución se la deja reposar 30 minutos. Las legumbres y otros alimentos que han estado en contacto con la tierra y excrementos, también pueden ser lavados con esta solución.

Fue el preparado ideal para tratar infecciones cutáneas por bacterias y hongos; sin embargo, ha sido reemplazado por los yodóforos a causa de sus efectos hipersensibilizantes e irritantes sobre la piel.

YODÓFOROS.- Son complejos de yodo con agentes tensioactivos como la polivinil pirrolidona (PVP; povidona-yodo). El más conocido y empleado es la povidona-yodo, en la cual el yodo forma un complejo con la PVP de la cual se va liberando lentamente. Los yodóforos retienen la actividad del yodo. Destruyen bacterias, micobacterias, hongos y virus contenidos en lípidos. Pueden destruir esporas luego de una prolongada exposición.

Los yodóforos pueden ser usados como antisépticos o desinfectantes, los desinfectantes contienen una mayor cantidad de yodo libre. La cantidad de yodo libre es baja pero esta es liberada como la solución es diluida. Una solución de yodóforo debe ser diluida de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes para obtener los mejores resultados.

La povidona-yodo puede absorberse, por lo que su uso prolongado puede causar hipotiroidismo en lactantes. No irrita los tejidos como la tintura de yodo, las manchas desaparecen fácilmente con agua y actúa mejor en presencia de materia orgánica.

Es usado en heridas infectadas o sobre quemaduras, aunque a su vez ha sido desplazada por la sulfadiazina de plata y el mafenido, limpieza de pequeñas heridas o rozaduras, antes de que se formen escaras, lavados vaginales en el tratamiento de la tricomoniasis. También se emplea en el lavado de manos del personal sanitario, en el cepillado prequirúrgico, desinfección pre y postoperatoria de la piel, en la desinfección de catéteres y equipos de diálisis.

Las soluciones de povidona-yodo pueden contaminarse con pseudomonas y otras bacterias gramnegativas aerobias.

Comercialmente se preparan soluciones entre 0.5 -10%, correspondiendo al yodo el 1% de esta concentración.

COMPUESTOS METÁLICOS

Diversos compuestos de mercurio, plata y zinc, son ahora raramente utilizados como desinfectantes. Se combinan con grupos sulfhidrilos, amonio y carboxilos de las proteínas a las que desnaturalizan y precipitan dando un efecto germicida así como efectos irritantes o cáusticos sobre la piel.

DERIVADOS DEL MERCURIO.- El mercu rio es un peligro ambiental y algunas bacterias patógenas han desarrollado resistencia mediada por plásmidos. La hipersensibilidad al timerosal es común (posiblemente supera el 40% en la población). El mercurio es absorbido desde las soluciones por los cierres de caucho y plástico. Sin embargo, el **timerosal** o **mertiolato** 0.001 al 0.004% es todavía utilizado como preservativo de vacunas, antitoxinas y sueros inmunes.

El mercurio amoniacal, también denominado aminocloruro mercúrico, incluye 5% de compuesto activo insoluble y se usa como antiséptico cutáneo en el impétigo. Algunos compuestos mercuriales orgánicos son menos tóxicos que las sales inorgánicas y algo superiores como antibacterianos como el **tiomersal** y **nitromersol**.

ACETATO DE FENILMERCURIO.- Estos compuestos se comercializan en formas líquidas y semisólidas, como antisépticos bacteriostáticos y como conservantes, en preparados biológicos para reducir la posibilidad de contaminación accidental.

LA MERBROMINA.- Mercurocromo o mercuresceína sódica en solución al 2% es un antiséptico suave que tiñe los tejidos de color rojo brillante. Tabla 102 -I).

TABLA 102-I
Fármacos disponibles en el Ecuador

NOMBRE COMERCIAL	P. ACTIVO Y CONCENTRACIÓN	F. DE PRESENTACIÓN	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA
FURACIN	Nitrofural 0.2%	pomada	antibacteriano
ISODINE	Yodo povidona 10%	solución	germicida
TINTURA DE YODO	Yodo 2%	solución alcohólica	germicida
MERTHIO-PARA	Tiomersal 0.1%	solución alcohólica	antiséptico
MERCURIO CROMO	Merbromina 2%	solución	antiséptico
AGUA OXIGENADA	Peróxido de hidrógeno 3% (10 vol)	solución	germicida
FEMENINA	Ácido bórico 76%	polvo	antiséptico vaginal
LACTACYD	Ácido láctico 1%	emulsión	antiséptico vaginal y cutáneo
PASTA GRANUGENA	Óxido de zinc 20%	pasta	contrairritante
SILVADIN	Sulfadiazina de plata 1%	crema	germicida
VIOLETA DE GENCIANA	Metilrosanilina 1%	solución	antiséptico
CIDEX	Glutaraldehído USP 50%	solución	desinfectante
AMOSAN	Perborato de sodio 70%	polvo	germicida
ASPERSUL	Cloroxilenol 1%	polvo	antiséptico
BENALET	Cl. de cetilpiridinio 2.5mg	trociscos	antiséptico
ORACOL	Cl. de cetilpiridinio 5mg	trociscos	antiséptico
HEXACREM	Hexamidina 0.1%	crema	antiséptico
VITA MERFEN	Benzoxoni 0.1%+ Clorhexidina 2.65%	pomada	antiséptico
MANDELAMINE	Metenamina 1g	grageas	antiséptico urinario

Los efectos de los mercuriales son menores a los del yodo, yodóforos y clorhexidina, por lo que cada día son menos empleados.

DERIVADOS DE LA PLATA.- Las sales inorgánicas de plata son fuertemente bactericidas. El nitrato de plata 1:1000 ha sido el más comúnmente utilizado, particularmente en la prevención de la oftalmitis gonocóccica en el recién nacido. Ungüentos antibióticos han reemplazado al nitrato de plata en esta indicación. La sulfadiazina argéntica en crema al 1% libera lentamente la plata y es usada para suprimir el crecimiento bacteriano en especial de pseudomonas en quemaduras superficiales.

En tratamientos prolongados o tras su aplicación en superficies muy extensas, puede provocar leucopenia, argiria y resistencia a estos preparados.

DERIVADOS DEL ZINC.- Sus efectos antisépticos son discretos, aprovechándose su acción astringente, desodorante y antiperspirante. Además, poseen efectos antiinflamatorios, antiexudativos y ligeramente hemostáticos.

SULFATO DE ZINC.- Al 0.25%, se emplea en soluciones oftálmicas para tratar la conjuntivitis ocular y al 4% en preparaciones dérmicas para el tratamiento del acné e impétigo; también forma parte de preparados antiperspirantes y desodorantes.

ÓXIDO DE ZINC.- También llamado zinc blanco, se lo emplea en aplicaciones tópicas como loción, ungüento o pomadas al 15 - 25%, como astringente, protector y antiséptico en el acné vulgar, eczema del pañal, caspa, úlceras varicosas y prurito. Tiene aplicaciones en preparaciones para empastes odontológicos.

ÁCIDOS

Diversos ácidos orgánicos e inorgánicos débiles han sido utilizados como antisépticos, fungicidas, espermicidas o agentes para la cauterización de tejidos, al provocar la ruptura de la membrana celular. El

ion hidrógeno es bacteriostático cuando el medio sobre el que actúa tiene un pH entre 3 y 6.

ÁCIDO ACÉTICO.- Es un ácido bactericida en concentraciones al 5% especialmente contra Ps. aeruginosa. En concentraciones menores tiene aplicaciones como antimicrobiano mediante vendajes quirúrgicos, en lesiones del conducto auditivo externo, infecciones de vías urinarias inferiores causadas por tricomonas, candidas y haemophilus; en forma de compresas sobre quemaduras superficiales y como espermicida.

ÁCIDO LÁCTICO.- Se trata de un antiséptico suave que tiene las mismas aplicaciones del anterior, pero por ser menos volátil que éste, permanece durante más tiempo sobre la piel. Se lo asocia con ácido salicílico en preparaciones queratolíticas.

En concentraciones al 1-2% integra jaleas espermicidas. Al 10% se aplica sobre la piel de neonatos como agente bactericida. En concentraciones del 16.7% puede ser usado para eliminar verrugas y pequeños tumores cutáneos.

ÁCIDO BENZOICO.- Al 0.1% tiene aplicaciones en la industria de alimentos y bebidas.

Asociado a los ácidos salicílico, undecilénico y otros ácidos grasos, se aplica como fungicida superficial, particularmente en dermatofitosis como el pie de atleta.

ÁCIDO BÓRICO.- Es un germicida débil, poco irritante, que fue aplicado en solución al 1% como bacteriostático, en lesiones localizadas en ojos, boca, vagina y vejiga urinaria.

La posibilidad de que su uso crónico sea capaz de originar su absorción y desencadenar graves lesiones del SNC, particularmente en niños pequeños, hizo que se lo eliminara de los productos que lo contenían como los talcos.

Se ha reportado alopecia tóxica por ingestión crónica de un colutorio conteniendo ácido bórico.

ANTISÉPTICOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS QUEMADURAS

MAFENIDA.- Recibe también los nombres de benzan-sulfonamida, homosulfamida y sulfabenzamina.

Farmacológicamente es una sulfonamida aplicada tópicamente como pomada al 10% en las quemaduras. El principio activo se absorbe en 3 horas a partir del vehículo. Es eficaz en la reducción de la sepsis de los quemados, aunque permite la contaminación por hongos y bacterias resistentes.

Su aplicación causa dolor intenso en el sitio de aplicación por 20 a 30 minutos; puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuadros de acidosis metabólica por inhibir a la anhidrasa carbónica acompañado de hiperventilación. En sangre, su metabolito es capaz de inhibir a la anhidrasa carbónica, por lo que la orina se vuelve alcalina.

La crema de mafenida se prepara al 8.5%. en la práctica ha sido superada por la sulfadiazina de plata.

NITROFURAL.- También conocido como nitrofurazona, tiene aplicación como agente antimicrobiano tópico, sobre lesiones superficiales de la piel. Las preparaciones en cremas o pomadas al 0.2% pueden ser aplicadas sobre quemaduras o injertos cutáneos para afectar bacterias grampositivas, gramnegativas y algunos protozoos; pero, la Ps. aeruginosa con gran rapidez desarrolla resistencia.

Muchos colirios lo contienen para tratar conjuntivitis, blefaritis, orzuelos, desconociéndose su verdadero mecanismo de acción.

VIOLETA DE GENCIANA.- Corresponde al cloruro de metilrosanilina, un colorante bactericida frente a microorganismos grampositivos en diluciones muy grandes y de poca aplicación en la actualidad.

Las preparaciones de soluciones al 0.25-1%, pueden ser aplicadas sobre superficies quemadas o en cavidades cerradas a mayores diluciones.

Para las quemaduras se aconseja rociar la solución al 1% cada 2 horas. Tiene el inconveniente que mancha la piel, sábanas y todo cuanto se ponga en su contacto. Tiene aceptación el aplicarlo en el conducto auditivo externo para tratar o prevenir la contaminación por candida.

MUPIROCINA.- Sustancia producida por Pseudomona fluorescens, es inactivada rápidamente luego de su absorción. Disponible en forma de ungüento para uso tópico.

Su actividad incluye cocos gram positivos como el S. areus resistente o no a la meticilina. Inhibe la sintetasa de isoleucil ARN de transferencia. El desarrollo de resistencia es posible con el uso prolongado,

debido a la mutación del gen de la enzima blanco, o la presencia de una segunda isoleucil sintetasa de ARNt cuyo gen es codificado por plásmidos, lo que puede llevar a una completa pérdida de su actividad.

Está indicada para el tratamiento tópico de infecciones de piel como el impétigo y en aplicación intranasal para la eliminación de S. areus resistentes a la meticilina en pacientes o trabajadores de la salud.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BERTRAM G. KATZUNG: Basic & Clinical Pharmacology. Chapter 50. Desinfectants, Antiseptics, & Sterilants. Eighth Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2001, 847-852.

BERTRAM G. KATZUNG: Farmacología Básica y Clínica 50. Antimicrobianos diversos, desinfecvtantes, Antisépticos y Esterilizantes. Novena Edición. Manual Moderno. 819-825, 2005.

EL MANUAL MERCK.- Edición # 9 Capítulo 256, 1992.

Formulario Modelo de la OMS 2004. Sección 15: Desinfectantes y antisépticos

GONZÁLEZ, M. LOPERA, W. ARANGO, A.: Manual de Terapéutica. Décima Edición. Dermatología. Capítulo 8. Quebecor World Bogotá. S.A. 2002. 226, 242.

JOHNSON, KEVIN, B.: Manual de Pediatría Hospitalaria. Edición 13. Parte 1, 1995.

KATZUNG BERTRAM G.: Farmacología Básica y Clínica. Capítulo 51, Desinfectantes y Antisépticos, Cuarta Edición. Editorial el Manual Moderno, SA. de C.V. México, D.F. 1991. 616-620.

LITTER, Manuel.: Farmacología Experimental y Clínica. Edición VIL Capítulo 45, 1990.

REMINGTON-Farmacia. Edición 17 Panamericana, 1987.

SILVER, KEMPE, BRUYN y FULGINITL: Pediatría Edición 13. Capítulo 6, 1994.

VELAZQUEZ, LORENZO.: Farmacología Edición 16, 1992.

VARGAS, E.: En. Samaniego, E. Fundamentos de Farmacología Médica. Quinta edición. Antisépticos y Desinfectantes. Capítulo 102. Editorial Universitaria. Quito-Ecuador. 1999. 1358-1366.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 103

QUIMIOTERAPIA DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Fernando Checa.
Edgar Samaniego.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo inicial de los agentes alquilantes se hizo a través de experimentación con gases de guerra. La exposición de marineros a gas de mostaza mostró que la misma no solamente producía irritación en ojos y en mucosas sino también hipoplasia medular y linfopenia.

El primer ensayo clínico registrado de quimioterapia antineoplásica tuvo lugar en 1942, cuando la mostaza nitrogenada fue dada a un paciente que tenía un "linfo sarcoma avanzado" (Goodman 1946), observándose una dramática pero breve respuesta tumoral.

En esa misma década, Sydney Farber observó una respuesta llamada ***"fenómeno de aceleración"****, cuando hizo un análisis retrospectivo de niños que tenían leucemia aguda, tratados con conjugados defolato. Esta experiencia le llevó a ensayar antagonistas de folato y en 1948 reportó una dramática respuesta en 10 de 16 niños con leucemia tratados con un antagonista de folato, la aminopterina.*

En las décadas posteriores se descubrieron y desarrollaron nuevas drogas, de tal manera que el armamentario terapéutico creció rápidamente y para 1980 se manejaban 30 drogas. Paralelamente se comprendía mejor la farmacodinámica y farmacoquinética de los citotóxicos e igualmente, se investigaba como un tumor crecía y respondía a estas drogas.

En los 60s se probó, fuera de toda duda, que un porcentaje de cánceres humanos podían ser curados con quimioterapia y se pasó rápidamente del uso de agentes únicos a quimioterapia combinada en forma cíclica con intervalos de tres o cuatro semanas, para finalmente incrementar la intensidad de dosis a través de la escalación de dosis o disminución del intervalo entre ciclos, asociado al uso de factores de maduración de colonias de granulocitos y de granulocitos y neutrófilos y/o transplantes de médula. En los últimos años se implementan mayores dosis con soporte de células hematológicas madres periféricas.

En los últimos años se ha pasado de la identificación de un gen que señala características especiales de un tumor a través de su amplificación o sobreexpresión, al análisis de miles de genes, utilizando la técnica de microarray que permite encontrar perfiles de genes asociados a un determinado comportamiento y, en un futuro cercano determinarán el tipo de tratamiento según las características genéticas y no el tipo histológico del tumor.

Con el objeto de mejorar la respuesta tumoral se están aplicando principios de quimioterapia secuencial, ya sea en forma alternante, es decir un esquema intercalado con otro (ie, esquema ABABAB, etc.) o consecutiva (ie, AAA BBB).

La inmunología tumoral permitió el desarrollo de tratamientos con agentes biológicos como las citoquinas, el interferón y las interleuquinas y en la actualidad, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra antígenos tumorales. En 1998 se aprobó el uso del primer tratamiento por anticuerpos monoclonales para linfomas de bajo grado de malignidad.

La introducción de moduladores de respuesta para aumentar la eficacia de la quimioterapia (leucovorin con 5-fluorouracil en Ca de colon) y/o disminuir los efectos tóxicos (nefrotoxicidad con los ethioles, cistitis con mesna) definitivamente ha mejorado pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

El mejor conocimiento de los factores de riesgo y de la génesis tumoral ha permitido el desarrollo de la quimioprevención, uno de los campos más promisorios de investigación que indudablemente disminuirá el número de tumores que necesitan tratamiento activo. La quimioprevención consiste en la administración de un producto natural o sintético para retardar y/o prevenir el desarrollo o progresión de cáncer. Este tratamiento se da a personas saludables sin ningún tumor, pero con un alto riesgo de desarrollarlo o a quienes han tenido uno tratado con éxito anteriormente y hay un alto riesgo de desarrollar uno nuevo, ya sea en el mismo órgano u otro. Se está aplicando en varios tipos de cáncer como de seno, próstata, vejiga, pulmón y otros.

La comprensión del proceso de malignización por alteraciones genéticas ha generado la "terapia genética", encaminada directamente a cambiar las secuencias del daño genético y revertir los procesos hacia lo normal, consiguiéndose así la destrucción o inactividad del tumor. Con este tratamiento se pretende introducir una secuencia genética correcta para que reemplace la secuencia dañada o una secuencia que inactive aquella causante de la malignización.

CINÉTICA CELULAR

La cinética permite conocer cómo una célula se divide, se desarrolla, diferencia y muere, utilizando sistemas de señales positivas o negativas que dirigen a la célula hacia determinada fase de la vida celular, incluyendo la de su propia muerte, la **apoptosis**. Además, como las alteraciones genéticas pueden ser el origen de un tumor y responsables de su gran heterogeneidad, se manifiestan claramente por el diferente comportamiento que tienen los tumores frente a la quimioterapia.

El ciclo celular tiene cuatro fases durante las cuales la célula se prepara para la mitosis o división celular. Cuando recibe la señal de dividirse entra en la **fase Gl** en donde acumula material para la **fase de síntesis (S),** luego de lo cual pasa a una **fase de reposo (G2),** antes de entrar en mitosis (M). Algunas células después de la mitosis se recluían en **fase GO** que es un estado durmiente o de letargia.

Cuando por alguna razón, generalmente una mutación, los pasos que inducen a la célula a morir se alteran, ésta se vuelve inmortal originando un tumor.

La sensibilidad a la quimioterapia aumenta cuando la célula entra en división y tiene que emplear numerosos sistemas para reproducir su contenido nuclear y citoplasmático. Los quimioterápicos pueden por varios mecanismos impedir que esto suceda y llevar así a la muerte celular.

Las células en estado de letargia (GO), son más resistentes a la quimioterapia y cuando pasa el efecto de la misma pueden regresar al ciclo celular, comenzar a reproducirse y así se explica la recurrencia de ciertos tumores.

Las drogas pueden dividirse de acuerdo a su capacidad de destruir células en: las que actúan en **el ciclo celular** y las que actúan **fuera del ciclo celular**. Las primeras se dividen a su vez en: no dependientes de las fases celulares que muestra una curva de dosis-respuesta, linear (a mayor dosis mayor efecto de destrucción celular), y, las dependientes de las fases del ciclo celular, que muestran una curva de dosis-respuesta no linear (aquellas que tienen un tope de respuesta que no varía si uno incrementa la dosis).

A continuación mencionamos las drogas específicas de fase del ciclo celular.

Dependientes de fase-S

- Citarabina
- Metotrexato
- 5- Flourouracilo
- Capecitabina
- Fludarabina
- Doxorubicina

- Gemcitabina
- Epirrubicina
- Prednisona
- Thioguanina

Dependientes de fase G2

- Bleomicina

Dependientes de fase-M

- Alcaloides de la vinca
  Vinblastina
  Vinorelbina
  Vincristina
  Vindesina

Taxanos:
Paclitaxel
Docetaxel
Carbazitaxel

- Podofilotoxinas
  Etoposido
  Teniposido

Dependientes de fase Gl

- Asparaginasa
- Corticoides

CARACTERES BIOLÓGICOS DEL CRECIMIENTO TUMORAL

CINÉTICA TUMORAL

Al momento de dividirse una célula, las células hijas van a formar parte de tres compartimentos tumorales fundamentales: a) el que está en continua división (fracción de crecimiento); b) el que se encuentra durmiente (GO), pero pueden entrar nuevamente en el ciclo celular si es necesario; y, c) uno de células que no se dividen, que son completamente diferenciadas y luego de cumplir su función reciben la orden de entrar en muerte natural o apoptosis.

El crecimiento tumoral está determinado por el comportamiento de tres factores:

1. Tiempo del ciclo celular (tiempo de duplicación),
2. Porcentaje de pérdida celular, y,
3. Porcentaje de células en división (fracción de crecimiento).

De la variación de estos tres elementos depende la velocidad de crecimiento de un tumor, como las que se observan en diferentes histologías y en las variaciones de crecimiento entre el tumor primario y las metástasis. Un tumor de crecimiento rápido generalmente cuenta con una fracción de crecimiento muy alta, un porcentaje de pérdida celular muy bajo y un tiempo de duplicación muy corto.

Curva de crecimiento Gompertziano

El crecimiento tumoral en los humanos no es lineal como se observa en algunos modelos animales, en donde la fracción de crecimiento es del 100% (Skipper), como en la leucemia 1210 de los ratones. Aquí la respuesta a la quimioterapia es lineal exponencial, es decir, a mayor dosis mayor es la fracción de muerte celular y teóricamente bastaría dar dosis más altas para erradicar el cáncer.

En el caso humano los tumores en sus inicios crecen lento, hasta superar al sistema inmunológico y crear su microambiente; luego muy rápido por contar con un alto porcentaje de células en división y recibir un gran aporte nutricional del huésped; y, al final se desarrollan más lento pues la carencia de nutrientes disminuye la fracción de crecimiento y aumenta la pérdida celular. La curva general semeja a la curva de crecimiento Gompertziano.

La respuesta al tratamiento se relaciona con este tipo de curva. Así, tumores pequeños con fracciones de crecimiento altas y muchas células dividiéndose, son más sensibles a la quimioterapia y al ser tratados en este período pueden presentar mayor posibilidad de curación (en este criterio se basa la quimioterapia adyuvante).

También ayuda a comprender por qué luego del tratamiento primario con cirugía y radioterapia, los tumores residuales de diferente volumen pueden tener la misma tasa de recurrencia a los 5 años, pues cuando son pequeños el ritmo de crecimiento de la población no afectada es más rápido y podría ser igual al crecimiento más lento de un tumor más grande.

La quimioterapia debe causar el mayor daño posible a la fracción en crecimiento. Dependiendo de la fracción de pérdida celular y del tiempo del ciclo celular, el tumor responderá de diferente manera a la quimioterapia. Disminuirá de volumen con mayor velocidad si la fracción de crecimiento y la fracción de pérdida celular es muy alta, y más rápido aun si el tiempo de duplicación es corto. Es importante indicar

que la respuesta del tumor al tratamiento refleja en algo la posibilidad de su curación, pero no está directamente relacionada con la misma.

Para curar un tumor se necesita que la fracción de crecimiento sea reducida a cero o a un número tan pequeño que la inmunidad del huésped posibilite la desaparición permanente del tumor.

En la mayoría de los tumores, clínicamente diagnosticados, la dosis para reducir la población blanco a cero sería tan alta, de acuerdo al volumen tumoral, que mataría al huésped por los efectos de toxicidad sobre los tejidos nobles que tienen altos compartimentos de células en división como la médula ósea y tejido gastrointestinal. Ventajosamente la recuperación de los tejidos normales es más eficiente que la tumoral, gracias a esto se ha desarrollado la quimioterapia en forma de ciclos. En cada ciclo se mata una fracción logarítmica, así un logaritmo de muerte celular bajaría el 90% de población celular, dos logaritmos un 99%, etc, pero la recuperación del tejido normal llevaría a éste a mantenerse funcionando y al tumor a la muerte. Sin embargo, no siempre sucede así debido a mecanismos de resistencia genética o adquirida.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Dentro del desarrollo de la quimioterapia hay algunos principios terapéuticos que requieren estar presentes:

1. El fin primordial es curar al paciente tratando de conservar el órgano y ofreciéndole la mejor calidad de vida
2. La remisión completa es el objetivo mínimo que se debe buscar para lograr la curación de los pacientes.
3. La quimioterapia combinada es consistentemente superior al uso de agentes únicos.
4. El primer tratamiento da la mejor oportunidad de curación, por lo tanto se debe aplicar la dosis máxima efectiva y de preferencia siguiendo referencias de protocolos establecidos.
5. La quimioterapia adyuvante está muy bien establecida. Hay recomendaciones actuales para adyuvancia en todos los casos de cáncer de seno.
6. El concepto y desarrollo de la Quimioterapia Neoadyuvante ha permitido la mayor conservación de órganos, cirugías menos amplias y reducción de la morbilidad por amputación de órganos, sin detrimento de la sobrevida global.

FORMA E INTENCIÓN TERAPÉUTICA

Se pueden reconocer los siguientes tipos:

Quimioterapia con agentes únicos

Esta quimioterapia se utiliza cada vez menos y ha quedado relegada para tratamientos paliativos, sin embargo, luego del fracaso de la quimioterapia combinada, existen todavía algunos tumores que son tratados de esta forma. Cuando la quimioterapia combinada no ofrece mejores respuestas, pero si aumenta la toxicidad, se prefiere utilizar agente único, por ejemplo el tratamiento sólo con metotraxate en tumores del trofoblasto de bajo riesgo.

Uno de los adelantos más significativos en los últimos años y que abrió una nueva era en el manejo del cáncer es el uso de anticuerpos monoclonales para crear drogas que actúan específicamente en un blanco o "target therapy". El éxito más representativo ha sido el uso de **imatinib** para el tratamiento de leucemia mieloide crónica y tumores estromales del estómago.

Quimioterapia combinada

La quimioterapia combinada ha sido desarrollada con tres objetivos: a) obtener la máxima fracción de muerte celular atacando al tumor desde diferentes ángulos, es decir en varios sitios de la función y fases de la duplicación celular; b) disminuir los efectos indeseables al utilizar drogas de diferentes toxicidades; c) disminuir las posibilidades de emergencia de resistencia celular en un tumor heterogéneo.

Para la selección de drogas se han propuesto varios principios:

- Usar drogas que son activas para un tumor, especialmente las que han producido respuestas completas.
- Utilizar drogas con diferentes mecanismos de acción para obtener efectos aditivos o sinergísticos sobre el tumor. Si varias drogas tienen la misma eficacia, seleccionar la de menor toxicidad.
- Usar drogas con diferentes toxicidades para permitir la administración de las dosis aceptadas.
- El intervalo entre ciclos debe ser el más corto posible para lograr la recuperación de los tejidos normales y no dar tiempo a la recuperación del tumor.
- Administrar drogas con diferentes **patrones de resistencia** de tal forma que la combinación

minimice las posibilidades de resistencia tanto cinética como genética.
- Utilizar diferentes drogas en forma secuencial para actuar en diferentes poblaciones del tumor y destruirlas de acuerdo a su diferente susceptibilidad a las drogas antineoplásicas.

A más de basarse en la farmacocinética y toxicidad de las drogas, el intervalo entre ciclos se ha diseñado en base a la recuperación de la médula ante la injuria de los citotóxicos. Generalmente, la médula puede suplir con células maduras por 8 a 10 días, luego empiezan a caer los leucocitos y las plaquetas, a partir del día 14 hay una restitución para el día 21 o 28, esta recuperación es casi total, proceso que no sucede con un buen número de tumores cuya recuperación es incompleta.

El incremento de las dosis no produce la ablación de la médula sino una prolongación del nadir (cifra más baja), lo que trae como consecuencia un mayor riesgo para las infecciones. El uso de los factores estimulantes hematopoyéticos ha permitido acortar el intervalo a dos semanas, aun así, existen ciertos tipos de linfomas como el de Burkitt y leucemias que se recuperan en menos de dos semanas.

Otro de los principios sobre quimioterapia combinada fue dado en 1979 por Goldie-Coldman, basándose en estudios realizados en 1943 por Lurie, quien mostró que la bacteria Echerichia coli se hace resistente no solamente porque puede generar resistencia a la droga sino porque desarrolla rápidamente otros clones mutantes resistentes.

Esta resistencia genética se aplicó a la biología tumoral encontrándose que la tasa de mutaciones en un tumor está en el orden de 105 (las células normales tienen 1 x l06) lo que se traduciría en una mutación por gen de 1 x 106 células. Por lo tanto, en tumores pequeños de 1 x 109 (un gramo) podrían existir 104 clones resistentes, situación que nos lleva a concluir que incluso en tumores pequeños debemos atacar el tumor con varias drogas.

En la práctica el uso de 10 o más drogas para impedir la creación de resistencia es difícil de realizarse, pero sirvió de base para implementar tratamientos cíclicos con combinación de tres o más drogas que no tienen resistencia cruzada.

La dosis de una droga específica se relaciona con una fracción logarítmica de muerte celular i.e., 90% por cada dosis, en especial en aquellos modelos en que la fracción de crecimiento es del 100%. La reducción de dosis disminuye este logaritmo de muerte celular y por lo tanto incrementa las posibilidades de recurrencia tumoral y disminuye la curación, por el contrario el aumento de la dosis incrementaría las posibilidades de curación del paciente. Este aumento de dosis tiene un límite en la toxicidad y capacidad de tolerancia de los tejidos normales que, sin embargo, de alguna manera pueden ser manipulados.

Intensidad de dosis

Es la dosis en mg/m2 administrada en la unidad de tiempo, ésta se considera como una semana.

El análisis de respuestas y tasa de curación ha demostrado claramente la importancia de la intensidad de dosis. Para obtener la mayor respuesta y las remisiones más prolongadas se necesita administrar los esquemas de quimioterapia en las dosis y niveles correctos y manejar adecuadamente los porcentajes de complicaciones que aparecen en estos tratamientos.

Una mayor intensidad de dosis se puede obtener: a) escalando las dosis; b) disminuyendo los intervalos entre ciclos, c) con quimioterapia secuencial, y, d) a través de quimioterapia regional. La idea esencial es disminuir al máximo el número de células que proliferan, darles el menor tiempo de recuperarse, multiplicarse y atacar a los diferentes clones poseedores de distintas formas de resistencia con esquemas combinados de drogas.

Uno de los ejemplos de **escalamiento** de dosis son los programas de transplantes de médula o de soporte hematopoyético con células madres periféricas, en donde los efectos de hipoplasia medular producidos por dosis muy altas de citotóxicos se revierten y se acortan en el tiempo, gracias a la reintroducción de poblaciones de células madres medulares o periféricas, que han sido cosechadas del propio paciente antes de darse estas altas dosis de quimioterapia.

El advenimiento de factores de maduración de células hematopoyéticas, en especial de granulocitos, ha permitido reducir el intervalo, ya que estos factores obligan a la médula a recuperarse más rápido.

La **quimioterapia secuencial** se basa en que una población tumoral presentará mayor sensibilidad a una de las drogas incluidas en una combinación (droga A) y por lo tanto será la que mayor número de células destruya. Las otras drogas B, C, etc., serán

TABLA 103-I
Agrupación de las enfermedades de acuerdo a la curación y sensibilidad a la quimioterapia.

I) CURACION EN TUMORES AVANZADOS	
TUMORES	% CURACION
Tumores gestacionales trofoblásticos	>90 % con masa moderada >60% con gran masa
Leucemia linfoblástica aguda	75%
Leucemia linfoblástica de adultos	40%
Leucemia mieloblástica	15%
Enfermedad de Hodgkin	80%
Linfoma No-Hodgkin	60%
Linfoma difuso células grandes	50%
Linfoma de Burkitt	50%
Tumores de testículo	90%
II) Tumores curables con QT adyuvante	
Tumor de Wilms	65%
Sarcoma osteogénico	65%
Rabdomiosarcoma	70%
III) Remisiones completas con incremento de remisiones completas y parciales con:	
sobreviva	**incertidumbre en prolongación de sobreviva**
Cáncer de seno	Mieloma múltiple
Cáncer de células pequeñas de pulmón	Cáncer de ovario
Leucemia mioloblástica aguda	Cáncer de endometrio
Linfoma No-Hodgkin, indolente	Neuroblastoma
Leucemia de células peludas	Ca de colón
Leucemia ganulocítica crónica	Ca de cél. No pequeñas de pulmón
IV. Respuesta menores con QT primaria y adyuvante sin prolongación de sobreviva	
Ca. de células no pequeñas de pulmón	
Ca. de páncreas	
Ca. estómago	
Ca. de hígado, Ca. cérvix, melanoma	
Ca. de corteza adrenal, Sa. partes blandas	

complementarias y reducirán cierta población celular no igual al de la droga de mayor sensibilidad.

De igual manera, se puede pensar en un esquema (ABC= A*) superior a otro (XYZ= X*) por la sensibilidad que presentan las células ante diferentes combinaciones. El segundo esquema será complementario y atacará a las células remanentes, utilizando diferentes mecanismos de acción y con otra toxicidad.

Esta combinación de esquemas A* y B* se conoce como quimioterapia secuencial. Esta secuencia puede ser alternante (ABABAB) o consecutiva (AAABBB).

En la forma secuencial alternante se reconoce que la muerte celular por el esquema A* sería de una fracción logarítmica y el esquema B* de otra fracción logarítmica, y, que en el intervalo entre esquema y esquema existe la posibilidad de recuperación celular, tanto de tejidos normales como del tumoral. Consecuentemente lo mejor sería destruir completamente a la población altamente agresiva con el ciclo más efectivo y luego utilizar el segundo esquema para destruir a las células restantes.

QT de inducción o primaria, quimioterapia adyuvante y neoadyuvante

Quimioterapia de inducción o primaria se aplica a problemas neoplásicos como tratamiento exclusivo o inicial de primera línea (casos de linfomas y leucemias).

La quimioterapia adyuvante se aplica después del tratamiento inicial con cirugía y/o radioterapia para el manejo del tumor primario, en aquellos pacientes con un alto riesgo de recurrencia local o distal, es decir que tienen enfermedad subclínica.

En las últimas dos décadas la quimioterapia se ha aplicado como tratamiento inicial o neoadyuvante para reducir carga tumoral y facilitar la cirugía o radioterapia.

QT curativa, paliativa y de recurrencia

Inicialmente la quimioterapia se utilizó como manejo paliativo o de último recurso, pero conforme mejoraron las respuestas y las remisiones se hicieron más prolongadas, este tratamiento se convirtió en manejo primario y apareció el concepto de curación con quimioterapia. En la década de los 50 cuando una droga o combinación producía una respuesta objetiva del 20% se consideraba extraordinaria, en la actualidad muchísimas combinaciones de QT. logran un 60% de respuesta completa e incluso esquemas de rescate para recurrencias producen altas probabilidades de respuesta y curación.

QT con agentes biológicos

En los últimos años se ha empezado a hablar de una cuarta modalidad terapéutica que se realiza a través de agentes biológicos, a sabiendas de que algunos quimioterápicos son también agentes biológicos. Inicialmente se utilizó el término de inmunoterapia de forma muy cruda para referirse al tratamiento que usaba la Coley's toxina y el báculo Calmett-Guerin en la lucha contra la leucemia. Los estudios recientes sobre terapia biológica son mucho más específicos, pues ahora se conoce una gran cantidad de citoquinas que regulan el crecimiento de las células y son los blancos para el desarrollo de agentes biológicos, como por ejemplo la interleukina 2 con cierta acción en melanoma y cáncer renal.

Terapia con anticuerpos monoclonales

La revolución de la biología molecular ha posibilitado mejorar el conocimiento sobre mecanismos de oncogénesis, permitiendo la identificación de las poblaciones celulares y moléculas antigénicas presentes en los tumores, así como también la aplicación terapéutica más precisa y la modernización de la idea de Paul Erlich pues anticuerpos cargados con tóxicos pueden ser específicamente dirigidos contra las células cancerosas a manera de "bala mágica" que llega al sitio que le corresponde y hace el daño biológico.

Este tratamiento se remonta a los estudios hechos por Kohler y Milstein, quienes describieron la obtención de anticuerpos monoclonales a través de tecnología de hibridomas (1975), por medio de la cual juntaron células B inmunizadas para producir un determinado antígeno con células inmortales de mieloma múltiple, consiguiendo poblaciones celulares que generaban anticuerpos de características específicas.

Los anticuerpos monoclonales específicos pueden ser usados como agentes de transporte para llevar toxinas o radionucleidos hacia las células tumorales que tienen los antígenos correspondientes y al combinarse con ellos permitir que la sustancia activa reaccione con la célula y cause su destrucción.

Todavía habrá que vencer dificultades en la unión entre antígenos y anticuerpos, como ejemplo las mutaciones celulares que no muestran el antígeno correspondiente o el fenómeno de modulación por eliminación (shedding) de los antígenos de la superficie celular. También se debe mejorar la especificidad de la expresión antigénica, la habilidad de penetración del anticuerpo al tumor, la determinación del mejor mecanismo de destrucción celular, etc. De todas maneras, ya se ha incorporado en el arsenal terapéutico anticuerpos monoclonales para el tratamiento de linfomas malignos de bajo grado de malignidad, para cáncer de seno Her2-neu positivo y en el futuro se desarrollaran más tratamientos.

Terapia génica

Al conocer que el cáncer tiene un fundamento genético pues, en muchísimos tumores se han encontrado alteraciones en el comportamiento y estructura de los genes que se relacionan directamente con los fenómenos de transformación maligna. En la actualidad se investiga la posibilidad de introducir en las células porciones de información genética utilizando una serie de vectores, desde virus hasta partículas desnudas de DNA que lleven la información adecuada para que la célula cambie o modifique los procesos de malignización, deje de reproducirse y muera.

Quimioprevención

Puede ser definida como la intervención farmacológica con nutrientes o fármacos para suprimir o revertir los procesos de carcinogénesis y prevenir el desarrollo de un cáncer. Las bases para la aplicación de este tratamiento son:

a) El concepto de que el cáncer es un fenómeno secuencial y multifactorial que se desarrolla en años, por lo que habría la oportunidad de alterar o suprimir cualquiera de estos factores y conseguir la suspensión del proceso de malignización, y;

b) La **malignización de campo**, entendiéndose como la posibilidad de presentar otros tumores sincrónicos o metacrónicos en el mismo tejido luego de haber sido tratado con éxito el primer

tumor, pues los agentes responsables continuarían actuando por igual en todo el órgano o tejido.

Estudios randomizados en tumores de cabeza y cuello como también en tumores de seno, piel y pulmón han mostrado cierto beneficio de esta forma de quimioterapia.

RESISTENCIA A LAS DROGAS

Existen numerosos mecanismos a través de los cuales una célula puede desarrollar o presentar mecanismos de resistencia, la gran mayoría de estos mecanismos están interrelacionados y tienen base genética. Se reconocen dos tipos de resistencia celular genética y bioquímica.

1. Resistencia celular bioquímica

a) Disminución de acumulación de las drogas:

- Disminución en la entrada de las drogas.
- Aumento en la salida de las drogas.

b) Alteraciones en el tráfico intracelular:

- Disminución o aumento en la activación de las drogas.
- Incremento en la reparación del daño al DNA, a las membranas y/o proteínas.

c) Alteración del sitio blanco de la droga:

- Alteración de cofactores o de los niveles de metabolitos.
- Alteración de la expresión genética mutación de DNA, amplificación, pérdida o alteración en la transcripción, pos-transcripción, en el procesamiento o translación, alteración en la estabilidad de macromoléculas.

d) Mecanismos relevantes in vivo:

- Barreras farmacológicas y anatómicas (santuarios).

e) Interacción entre huésped y drogas:

- Aumento de inactivación por tejidos normales.
- Disminución de la activación por tejidos normales.
- Incremento relativo de la sensibilidad de tejidos normales a la droga (toxicidad).
- Interacciones entre el tumor y el huésped.

Resistencia genética

En la actualidad gracias al conocimiento del sistema de división celular con los diferentes puntos de chequeo (checkpoints), es posible comprender mejor los mecanismos de resistencia. Brevemente se puede resumir estos mecanismos a desregulaciones de los caminos genéticos comprometidos en hacer que la célula reconozca daños del DNA e inicie apoptosis.

El p53 es una proteína que causa el arresto de las células en fase de Gl cuando esta ha sido expuesta a agentes que la dañan. Tiene también la función de desencadenar la apoptosis en las células con un daño muy intenso en el DNA. Apoptosis inducida por quimioterapia y/o radioterapia ocurre en menor grado en tumores que presentan mutaciones de p53 o carecen de p53. Al no existir este control los tumores tienen la puerta abierta para continuar pasando a las células hijas nuevas mutaciones, creando así mayores niveles de resistencia. La identificación de anormalidades del p53 está relacionada con un peor pronóstico.

Lo interesante es que por alguna razón las células normales como las de la médula y las gastrointestinales no desarrollan esta expresión genética y no se vuelven resistentes.

MDR1. Resistencia multidroga mediada por MDR1

En células tumorales con resistencia a los quimioterápicos se detectan niveles altos de la P-glicoproteína, que es una glicoproteína transmembránica de 170 kD. Esta proteína está codificada por una familia de genes denominados MDR1, MDR2, MDR3, de los cuales el MDR1 es el que está asociado a fenotipo de resistencia.

La glicoproteína es una bomba transmembránica que sirve para remover del interior de las células toxinas o metabolitos y se encuentra distribuida en una gran variedad de tejidos como túbulos renales, epitelio del yeyuno y colon, conductos biliares, en los endotelios de los capilares del cerebro y testículos.

Importancia de la expresión del MDR

La importancia clínica no está completamente entendida y por supuesto su presencia no explica todos los casos de resistencia y falla a la quimioterapia. Algunos tumores tienen una expresión baja de MDR y por lo tanto teóricamente deberían ser sensibles a la QT, como el Ca de próstata, esófago, melanomas, sin

embargo en la práctica no lo son. Lo que parece claro es que niveles bajos no se relacionan con sensibilidad pero niveles altos si se encuentran en tumores resistentes a los citotóxicos. Tumores que expresan intrínsecamente el MDR antes de la quimioterapia generalmente muestran respuestas pobres y de corta duración.

También es muy claro que la expresión del MDR es un mecanismo muy importante en el desarrollo de resistencia. Los niveles de MDR son más altos en tumores recurrentes que en los primarios y están por ejemplo relacionados con pronósticos y sobrevidas más bajas en tumores de seno, algunos sarcomas pediátricos, neuroblastomas y leucemias agudas.

Agentes que están sometidos a este tipo de resistencia son las antraciclinas, alkaloides de la vinca, paclitaxel, etopósido, mitomycina, topotecan. El continuar la investigación de agentes que poseen resistencia cruzada con los anteriores tiene implicaciones clínicas muy importantes, pues se cree que la adición de otro agente que muestre expresión de MDR no añadirá nada al efecto antitumoral.

Estrategias para vencer la resistencia dada por el MDR1

Se han descubierto muchos agentes que directamente inhiben la bomba de la P-glicoproteína e incluyen anfotericina B, colchicina, hormonas, eritromicina y verapamilo. Lastimosamente, existen factores que impiden una adecuada concentración de estos agentes.

Otros mecanismos para evadir esta resistencia son: incrementar la dosis del agente quimioterápico de tal manera que forcé la bomba y aumente la concentración dentro de la célula (es una de las bases para los tratamientos con intensificación de dosis como en los transplantes de médula); el uso de drogas no reconocidas por la bomba de p-glicoproteína como ciclofosfamida, metotrexato y el platinum; y, el uso de infusión continua de dosis bajas de tal manera que las concentraciones se mantengan a niveles muy regulares y las células acepten una concentración estable.

DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Serán abordadas con la siguiente sistematización:

1. Agentes alquilantes.
2. Antimetabolitos.
3. Productos naturales.
   - Inhibidores de los microtúbulos.
   - Inhibidores de topoisomerasas.
   - Antibióticos.
   - Enzimas y modificadores de respuestas biológicas.
4. Hormonas y antagonistas.
5. Agentes diversos.
6. Terapia génica.

AGENTES ALQUILANTES

1. Mostazas nitrogenadas.
2. Aziridinas.
3. Alquilsulfonas.
4. Nitrosoúreas.
5. Triazenose Hidrazenos.
6. Similares a alquilantes:
   Cisplatino
   Carboplatino
   Oxaliplatino

Mecanismo de acción

Todas estas sustancias producen alkilación del ácido desoxirribonucleico cuyo punto clave es el N7 de la guanina, pero también pueden ser alquilados otros átomos: N, 0, fosfato en las bases de purina y pirimidina formando enlaces covalentes en el interior del núcleo. Como se observa en la figura 103.1 una cadena lateral bis(cloroetil) amina sufre ciclización intramolecular y forma un ion etilenimonio fuertemente reactivo, reactividad expresada porque la amina terciaria se convierte en amonio cuaternario y puede transferir directamente o a través de un ion carbonio, el otro producto intermedio, el otro grupo alquilo. La guanina alquilada no se emplea con los residuos timidínicos como ocurre normalmente durante la síntesis del DNA, sino que ocurre un apareamiento anormal con adenina o quizá escisión de residuos de guanina por apertura del anillo de imidazol.

Cuando se trata de agentes alquilantes bifuncionales (las dos cadenas laterales se ciclizan con amonio cuaternario) como la mostaza nitrogenada, la alquilación se produce en las dos cadenas de DNA, induciendo un entrecruzamiento que perturba gravemente la mitosis celular.

El mecanismo descrito explica la función citotóxica de los agentes alquilantes, pero se desconoce la verdadera causa de la muerte celular que inducen.

Resistencia a los agentes alquilantes

Este es un fenómeno que establece serias limitaciones para el uso de este grupo de sustancias. La forma adquirida de resistencia puede desarrollarse por uno o más de los siguientes mecanismos:

1. Aumento de la capacidad reparadora de DNA por estimulación de las enzimas: guanina 06 - alquil transferasa y 3-metil-adenina-DNA-glucosilasa.

2. Disminución de la permeabilidad al agente alquilante.

3. Mayor producción de tioles nucleofílicos de bajo peso molecular como el glutation que se roba grupos alquilos disminuyendo la posibilidad de alquilación del DNA.

4. Mayor activación de aldehido dehidrogenasa que aumenta la formación de metabolitos inactivos de ciclofosfamida.

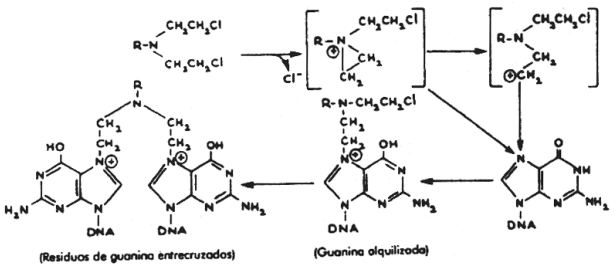
1. MOSTAZAS NITROGENADAS

- Ciclofosfamida
- Clorambucilo
- Ifosfamida
- Mecloretamina
- Melfalán.
- Estramustina
- Bendamustina

CICLOFOSFAMIDA

Es un agente que requiere ser activado en el organismo para producir su efecto y puede ser administrado por boca o intravenosamente. Se absorbe bien en el intestino delgado con una biodisponibilidad superior al 75%; en el hígado las enzimas CYP2B dan origen a varios metabolitos citotóxicos como 4-hidroxi aldefosfamida, mostaza de fosforamida, cloroacetaldehído y acroleína (estos dos últimos y especialmente acroleína son responsables de cistitis hemorrágica) a más de otros metabolitos inactivos que se forman sea en el hígado o en las células tumorales. Tiene una vida media plasmática de 7 horas, se elimina principalmente por orina ya como metabolitos o como droga activa en escasa proporción.

El mayor conflicto que ocasiona ciclofosfamida igual que ocurre con las demás del grupo, es la mielosupresión, expresada fundamentalmente por



103.1 Mecanismos de acción de las mostazas nitrogenadas. Alquilación de la guanina de DNA. (Ver texto).

leucopenia, aunque trombocitopenia y anemia ocurren con menor frecuencia e intensidad. La urotoxicidad que se expresa por cistitis hemorrágica es ocasionada por los metabolitos de la droga, pero se corrige tanto con hidratación adecuada del enfermo cuanto con la administración de **MESNA**, compuesto sulfidrílo que cede grupos thioles, los mismos que neutralizan a la acroleína y cloroacetaldehído, dos metabolitos urotóxicos que se forman tanto con ifosfamida cuanto con ciclofosfamida.

Se produce alopecia en 20% de pacientes tratados con dosis bajas y en todos los que reciben dosis altas, es reversible y suele aparecer desde las dos primeras semanas de tratamiento, puede presentarse hiperpigmentación de piel y uñas. Son manifestaciones menores los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, úlceras en mucosas, hepatotoxicidad, supresión gonadal, aumento en la liberación de hormona antidiurética, cardiotoxicidad, fibrosis pulmonar intersticial. Además, hay que tener presente que como todos los agentes alquilantes, ciclofosfamida es potencialmente carcinogénica y teratogénica, por esto último se contraindican en el curso de la gestación.

Esta droga se usa sola o en combinación con otras en multiplicidad de enfermedades neoplásicas y en varios procesos inmunológicos dadas sus comprobadas propiedades inmunosupresoras incluyendo artritis reumatoidea, síndrome nefrótico y micosis fungoide. Parece ser selectiva como monoterapia en el linfoma de Burkitt pero también actúa en otro tipo de linfomas, mieloma múltiple, tumores trofoblásticos, neoplasias de cerebro, ovario, mama, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmones, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcomas, tumor de Wilson.

Tiene la ventaja de administrarse por vía oral e intravenosa, el rango de sus dosificaciones es amplio. Las dosis que se consignan en la tabla 103-II igual que para todos los fármacos antineoplásicos son solo referenciales y el margen de uso siempre debe adap-

tarse a la respuesta clínica y la valoración sensata del quimioterapeuta.

CLORAMBUCILO

Las propiedades de esta sustancia se inscriben dentro del grupo de las mostazas nitrogenadas. Se absorbe fácil y completamente en el área digestiva con vida media plasmática de 1.5 horas y picos altos de concentración en 60 minutos; se liga extensamente a las proteínas del plasma y se metaboliza en hígado a un derivado fenilacético con actividad antineoplásica. La eliminación renal se hace en 1% como droga íntegra y el resto como metabolitos.

Mielosupresión y pancitopenia son los efectos indeseables más temidos y frecuentes que se prolongan incluso tras la supresión de la droga, ventajosamente son reversibles; sin embargo, cuando las dosis de clorambucilo superan los 6.5 mg/Kg de peso, esta mielosupresión se vuelve irreversible. Náusea, vómito, diarrea, úlceras orales y hepatotoxicidad pueden ocurrir. Amenorrea y azoospermia o teratogenicidad (agenesia renal) son frecuentes; neumonía y fibrosis pulmonar, neuropatía periférica y convulsiones también se han reportado; sin olvidar que el riesgo de malignidad secundaria sobre todo de leucemia aguda no linfocítica, está siempre presente.

Se indica esta sustancia para el tratamiento de leucemias y linfomas indolentes incluyendo enfermedad de Hodgkin así como algunos trastornos autoinmunes. Por la presencia de drogas más activas en estos tumores cada vez su uso es mas raro.

IFOSFAMIDA

Es un agente similar a ciclofosfamida, útil para tratar tumores sólidos y sarcomas pero cuya verdadera utilidad clínica se rescató con el advenimiento de **mesna**, sustancia que evita la cistitis hemorrágica producida por ifosfamida. Si bien se absorbe por vía digestiva, esta forma de administración ha llevado a encefalopatía y coma, por lo cual se prefiere la administración endovenosa. Los parámetros farmacocinéticos presentan amplias variaciones según los receptores y las dosis utilizadas; en efecto, dosis altas muestran vidas medias de eliminación altas, 15 horas, mientras las dosis pequeñas tienen una vida media breve de 6 o menos horas; en el primer caso el metabolismo hepático es bajo y más alto en el segundo, todo esto indica la presencia de sistemas saturables de catálisis. Uno de los metabolitos y quizá el principal es cloroacetaldehído que presenta toxicidad renal y neurotoxicidad.

Comparte las reacciones adversas de ciclofosfamida aunque las manifestaciones nerviosas como somnolencia, confusión, letargia y coma son más notorios. Es mandatorio utilizarla conjuntamente con mesna para prevenir las hemorragias vesicales y se debe monitorizar en cada ciclo si hay hematuria.

Esta droga se usa de preferencia en el cáncer testicular de células germinativas y linfomas refractarios. Combinada con otros citotóxicos forma combinaciones útiles para otros sarcomas y tumores sólidos.

MELFALAN

Unido a prednisona era la terapia standar para el mieloma múltiple, tiene absorción oral incompleta y varía con la dosis administrada, variación que se extiende a los valores de vida media de eliminación, cuyo promedio está alrededor de 90 minutos; el volumen de distribución está alrededor de 0.5 L/Kg, se liga entre 60-80% a las plasmaproteínas y es inactivado por hidrólisis espontánea.

En la actualidad los esquemas básicos para tratamiento de mieloma múltiple contienen **bortezomib**, **lenalidomida**, **talidomida** y **melfalan**.

2. AZIRIDINAS

Estas sustancias no tienen actualmente aplicación antineoplásica importante, por ejemplo, la más representativa del grupo que es tiotepa ha sido reemplazada por otras alternativas.

3. ALQUILSULFONAS

BUSULFANO

Es un agente alquilante con acción potente y selectiva sobre la médula ósea que usado en dosis bajas afecta la granulopoyesis pero conforme se incrementan las dosis disminuyen plaquetas, hematíes y hasta se llega a pancitopenia.

Se absorbe fácil y completamente desde intestinos, la vida media plasmática es de 3 horas, en hígado es extensamente metabolizado a ácido metanosulfónico bajo cuya forma se excreta por orina. La mayor preocupación es la mielosupresión pues la leucopenia sigue acentuándose uno o más meses de descontinuado el tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica, por esto la recomendación de suprimir busulfano cuando el contaje de leucocitos llega a 15.000/mm. La pancitopenia es manejable y reversi-

ble aunque en ocasiones se prolonga por un par de años. Otros efectos indeseables son alopecia, cataratas, hiperpigmentación secundaria a síndrome de Adison, ginecomastia, glositis y anhidrosis. También se acusa a esta sustancia de producir toxicidad pulmonar con la producción de fibrosis intersticial a veces fatal y que no responde a la administración de corticoides; por último, puede presentarse hiperuricemia que se controla con alopurinol y es una respuesta a la acelerada destrucción de los leucocitos.

Esta droga es alternativa para controlar la leucemia granulocítica crónica aunque progresivamente se desarrolla.

4. NITROSOUREAS

- Carmustina (BCNU)
- Lomustina (CCNU)
- Clorozotacina
- Estreptozocina
- Semustina (MeCCNU)

Este grupo de fármacos alquilantes tiene una buena liposolubilidad, atraviesan con facilidad la barrera hematomeníngea y sirven para tratar neoplasias cerebrales; uno de ellos, estreptozocina es un antibiótico obtenido del Streptomyces acromogenes. Las nitrosoúreas deben ser transformadas en el organismo ya que son sus metabolitos los que ejercen acción citotóxica, por ello las prodrogas tienen vidas medias cortas y los metabolitos las tienen más prolongadas.

Salvo estreptozocina y carmusina, las demás tienen buena absorción oral pero sólo pocos minutos permanecen en el plasma como tales, pues rápidamente son transformados en metabolitos con actividad alkilante y carbamilante; estos derivados pasan rápidamente al fluido cerebroespinal alcanzando concentraciones de 20-50% de las correspondientes plasmáticas. La excreción urinaria de los metabolitos es la fundamental, pero carmustina y estreptozocina también se eliminan por heces y pulmones como C02, la exoneración total puede durar varios días.

Las nitrosoúreas producen efectos gastrointestinales inmediatos: náusea y vómito, siendo estreptozocina la de menor potencia en este sentido, síntomas que se manifiestan desde las dos primeras horas luego de la administración y por su severidad requieren tratamiento sintomático. El efecto más peligroso es la mielosupresión afectándose específicamente la producción de trombocitos ya

TABLA 103-II
Drogas antineoplásicas

DROGA	RANGO DE DOSIS	PRESENTACIONES
Altretamina	Oral: 150-260 mg/m^2	
Busulfano (Mylerán) Carmustina (BiCNU)	Oral: 2-8 mg/día IV. 200 mg/m^2 c/6 semanas	Tab. 2 mg Vials 100 mg
Ciclofosfamida (Cytoxan, Endoxan) Clorambucilo	Oral: 100-150 mg/m^2/día IV. + 500 mg/m^2 Oral: 0.1-0.2 mg/Kg/día Pulsátil: 30 mg/m^2 c/2 semanas	Tab. 25 y 50 mg Vials 100, 200, 500 mg; 1 y 2 g Tab. 2 mg
Dacarbazina (Deticene, DTIC-Dome)	IV. 250 mg/m^2/día x 5 d. o 850 mg/m^2 un día repetir cada 3 semanas	Vials 100 y 200 mg/10 ml
Estreptozocina (zanosar) Ifosfamida (Ifex)	IV. 500 mg/m^2/día x 5 días IV. 1-1.5 g/m^2/día x 5 días con Mesna 20% de la dosis de ifosfamida	VIALS 1 y 2 g Vials 1 g
Lomustina (CeeNU) Mecloretamina (Mustargen)	Oral 150 mg/m^2 c 6 semanas IV. 6 mg/m^2 o 0.4 mg/Kg en dosis única Intracavit. 200-400 mg/Kg	Cáp. 10, 40 y 100 mg Vials 10 mg
Melfalan (Alkeran) Semustina	Oral: 50 mcg/Kg/día x 7 días IV. 1 mg/Kg c/4 semanas. Oral 150 mg/m^2 c/6 semanas	Tab. 2 mg Amp. Cap. 10, 50 y 100 mg

en 4 semanas y la de leucocitos en 6 semanas, efecto que se agrava por administración concomitante de cimetidina y teofilina. Por ventura este efecto es reversible pudiendo recuperarse el contaje de la serie blanca en la siguiente semana. La nefrotoxicidad se presenta hasta en el 70% de pacientes tratados con estreptozocina, en menor proporción y con menor severidad también ocurre con las otras drogas, el daño se produce en los túbulos proximales, el tamaño de los ríñones disminuye, se produce insuficiencia renal que puede llevar a la muerte. También se produce fibrosis pulmonar más frecuente con BCNU y MeBCNU, en dosis grandes y por su acumulación temporal. No siempre cede a la administración de corticoides. Estreptozocina tiene actividad diabetógena.

Otros efectos indeseables que se han descrito son: encefalopatía, neuritis óptica, ataxia, temblor, sin olvidar que las nitrosoúreas como otros agentes de este grupo tienen alto potencial mutágeno y carcinógeno.

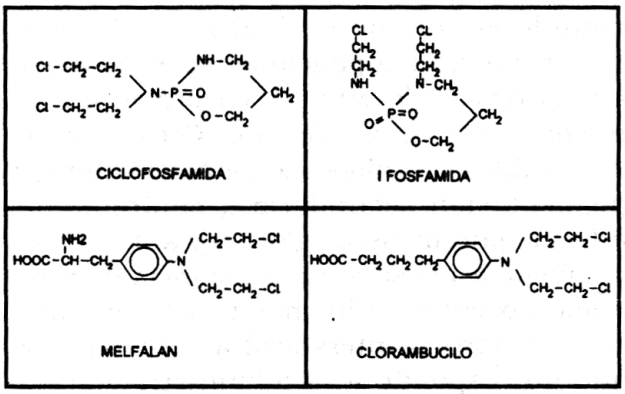
Mientras carmustina, lomustina y semustina son útiles contra tumores primarios de cerebro y adyuvan en el tratamiento de linfomas, mieloma, melanoma, enfermedad de Hodgkin; estreptozocina es el agente más específico en el cáncer de células insulares del páncreas.

5. TRIAZENOS E HYDRAZENOS

Hay dos sustancias en uso: **dacarbazina** y **temozolomida** en el grupo de triazenosy la **procarbazina** en el de hydrazenos.

La **dacarbazina** es un agente de destrucción celular que actúa en todas las fases del ciclo y cuyo mecanismo es una simbiosis de funciones: luego de su activación hepática se desempeña como agente alquilante, pero también la producción de un metabolito, el metiltriazinoimidazol le permite actuar como inhibidor de la síntesis de DNA.

No se absorbe sino pobremente en el tracto digestivo, por esto se prefiere la administración intravenosa a partir de la cual hay una curva bifásica de concentración, en la primera la vida media sólo llega a 20 minutos mientras en la segunda alcanza unas 5 horas; permanece libre en el plasma ya que sólo el 5% se une a las proteínas. Es extensamente metabolizado en el hígado recuperándose en la orina el 50% como droga indemne mediante proceso de secreción tubular. Atraviesa la barrera hemato-meníngea y da concentraciones del 14% en relación con las correspondientes del plasma.



103.2 Fórmulas estructurales de mostaza nitrogenadas.

El efecto que limita la administración y uso de esta sustancia es la mielosupresión, de modo preferente con leucocitos y plaquetas que se manifiesta desde los 21 días de la administración de dacarbazina, pero esta reacción sólo excepcionalmente pasa a ser severa. Desde el comienzo del tratamiento el 90% de pacientes presentan náusea, vómito y anorexia, síntomas que van cediendo conforme avanza el tratamiento. Se ha descrito un síndrome con fiebre, tos, escalofríos, mialgias y cefalea que simula el resfriado común. Más raramente suele ocasionar una enfermedad veno-oclusiva hepática fulminante, anafilaxia y reacciones cutáneas.

Se usa de preferencia en el tratamiento de melanoma metastásico, sola o combinada con otros agentes, también se aplica en enfermedad de Hodgkin y varios tipos de sarcoma.

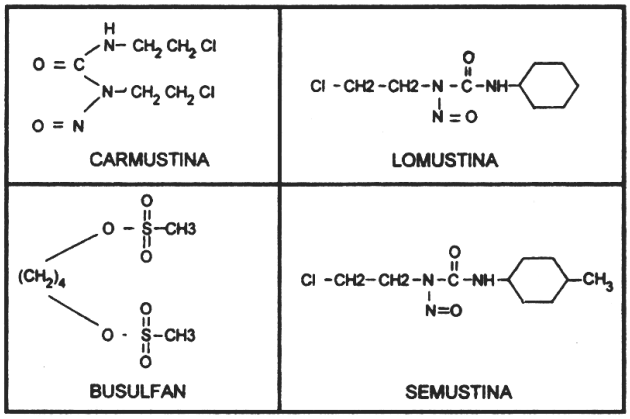
AGENTES SEMEJANTES A ALQUILANTES

Drogas como el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino algunas veces se agrupan como agentes alquilantes porque actúan en forma similar para destruir a las células, pues a pesar de no tener un grupo alkyl, dañan el ADN pues interfieren con los procesos de reparación de DNA.

Entre estas moléculas se encuentran: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatin, nedaplatin.

Cisplatino

Tiene una larga historia, pues fue sintetizado en 1845, pero sus propiedades como agente citotóxico fueron descritas en 1965 y su uso clínico comenzó en 1971 con ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de la FDA para tratamiento de cáncer de testículo y ovario en 1978. Esta droga continúa en uso para los tumores mencionados y para cáncer de pulmón,



103.3 Estructura química de varios agentes

cáncer ginecológico (cervix, endometrio, del trofoblasto), del tracto GI (carcinoma anal, esófago, vías biliares), neuroendocrino y adrenal, vejiga, algunos linfomas: primario y desconocido.

Su uso debe tener en cuenta los múltiples efectos indeseables, alguno de los cuales disminuyen con un buen tratamiento anti-emetogénico, hidratación y reposición de electrolitos, sobre todo del magnesio. Entre los más importantes tenemos; náusea y vómito (es considerado como uno de los más emetogénicos, 100%), nefrotoxicidad 36%, ototoxicidad 31%, hiperuricemia 36%, mielosupresión, neurotoxicidad y otras.

El efecto que limita la dosis es la nefrotoxicidad produce necrosis tubular y a pesar de que puede ser reversible, este efecto es acumulativo con dosis subsecuentes. Paciente debe ser bien hidratado durante y luego de la quimioterapia.

La hipomagnesemia puede ser severa y producir tetania.

Se utiliza en combinación con otras drogas ya sea diariamente de 50-100 mg/m2 en un día, de 15-25 mg/m2 cada día por 3 días o 20 mg/m2 diariamente por 5 días en ciclos de 3 o 4 semanas. La dosis debe modificarse de acuerdo al aclaramiento de creatinina. No se debe utilizar en mujeres embarazadas porque es mutagénico, teratogénico, embriotóxico y fetotóxico.

Carboplatino

Carboplatino y cisplatino comparten el mismo mecanismo de acción, es decir forman complejos del platino altamente reactivos que inhiben la síntesis de DNA, haciendo puentes entre las cadenas del ADN.

Es menos nefrotóxica (25%) que el cisplatino y no necesita hidratación.

Está aprobado para tratamiento de cáncer de ovario, pulmón, seno, vejiga, endometrio, testículos y neuroendocrinos.

Tiene un moderado efecto emetogénico, afecta la audición en un 15%, náusea y vómito en un 50%, mielosupresión. Conforme se prolonga el tratamiento aparece neuropatía periférica y es más frecuente en ancianos.

La forma más adecuada para encontrar la dosis es utilizar fórmulas como la de Calvert que calcula la dosis a partir del área bajo la curva y su subsecuente toxicidad y la relación directa entre filtración glomerular y aclaramiento del carboplatino.

Oxaliplatino

Su mecanismo de acción es similar al cisplatino tiene una gran aplicación en el tratamiento de tumores GI, en especial Ca de colon en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorin, para quimioterapia adyuvante en estadio III o en enfermedad metastásica. También se administra para estadio II- III de cáncer rectal.

Entre los efectos tóxicos más importantes tenemos alopecia (30%), constipación (22%), diarrea (56%), fatiga (44%), elevación de pruebas hepáticas (57%). para el efecto negativo más notorio es la neuropatía sensorial que llega a afectar al 97% de paciente con persistencia de grado III hasta por 2 años y los síntomas exacerban con el frío.

La dosis varía, si se utiliza como agente único es de 130 mg/m2 en 2 horas c/3 semanas y en combinación con 5fv + leucovorin es 84 mg/m2 cada 2 semanas.

El oxaliplatino no se debe disolver en soluciones salinas ni alcalinas y no se debe mezclar con 5 fluoracilo. Existe un compuesto que contiene grupos thiol, la **amifostina** que desplaza la nefro y neurotoxicidad ocasionada por los compuestos de platino.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

BEUTLER, E., LICHTMAN, M.A. et. al (eds). William Hematology, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 1994.

BRODY LC. Treating cancer by targeting a weakness N Engl J Med. 353:949, 2005.

CALABRESI, P., SCHEIN, P.S. and Rosemberg, SA. (eds). Medical Oncology, 2nd ed. McGraw-Hill New York, 1993.

CHABNER, BA. and LONGO, D.L. (eds) Cáncer Chemotherapy. Principies and Practice. 2nd ed. J.AB. Lippincott Co., Philadelphia, 1995.

CUNNINGHAM, D. Chemaotherapy for solid tumors: important progress in treatment. Br. Med. J. 310:247, 1995.

DE VITA, VT., HELLMAN, S. and ROSEMBERG, S. Principies and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Press, 5th., 1997.

MILLER, L.J. et. al. Treatment of cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. Ann Pharmacother. 28: 590, 1994.

PERRY, MC. (ed) The Chemotherapy sorce book. Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1992.

REYNOLDS, E.F. (ed) MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia; 31 ed. Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.

TRENT, KC. et al. Multiorgan failure associated with lomustine overdose. Ann Pharmacoth. 29: 384, 1995.

WAGNER, T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 26: 439, 1994.

WULLCHLEGER S. et al. TOR signalling in growth and metabolism Cell 124:471, 2006.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO 104

ANTIMETABOLITOS Y PRODUCTOS NATURALES

Fernando Checa.

INTRODUCCIÓN

Los antimetabolitos son un extenso grupo de agentes antineoplásicos, estructural y químicamente similares a compuestos existentes en las células y que intervienen en la síntesis de purinas, pirimidinas y ácidos nucleicos. Actúan bloqueando la síntesis del DNA a través de la inhibición de enzimas claves en la génesis de purinas o pirimidinas o incorporándose dentro de los ácidos nucleicos, provocando un bloqueo o finalización temprana de la síntesis del DNA, lo que interfiere con los procesos fisiológicos que llevan a la proliferación de las células malignas. Muchos antimetabolitos son transportados activamente a través de la membrana celular y convertidos dentro de la célula en citotóxicos, que compiten con los sustratos normales y terminan por ligarse a enzimas en forma específica, interrumpiendo la función de las mismas.

En 1948 Sidney Farber reportó por primera vez que la aminopterina producía remisiones temporales en niños con leucemia linfoblástica aguda; por otro lado, el uso de metotrexate en mujeres con coriocarcinoma metastásico demostró que la quimioterapia podría curar a algunos pacientes con cáncer. Posteriormente se utilizaron las fluoropirimidinas en tumores del tracto gastrointestinal, estudiándose la modulación con folatos reducidos para incrementar la eficacia de las mismas. Muchos compuestos nuevos se han desarrollado tales como la 2 clorodeoxiadenosina, la fludarabina, trimetrexate, gemcitabina y otros.

CLASIFICACIÓN

ANÁLOGOS DEL FOLATO

- Metotrexato
- Trimetrexato
- Raltitrexato
- Edatrexato
- Lometrexol

ANÁLOGOS DE LA PIRIMIDINA

- Citarabina
- Floxuridina
- Fluorouracilo
- Capecitabina
- Gemcitabina
- Azacitidina
- Tegafur

OTROS

- Hydroxiurea
- Asparaginasa.

ANÁLOGOS DE LA PURINA

- Fludarabina
- Mercaptopurina
- Thioguanina

ANÁLOGOS DE LA ADENOSINA

- Cladribine
- Pentostatin

ANÁLOGOS DE FOLATO

METOTREXATO (MTX)

Es un análogo sintético del ácido fólico, semejante estructuralmente (Fig. 104.1) que desde su inicio en el tratamiento del coriocarcinoma metastásico ha tenido múltiples aplicaciones en otros tumores como: leucemias, linfomas, seno, uroteliales, cabeza y cuello y osteosarcoma. Mediante el conocimiento de la técnica de "rescate" con leucovorina o timidina se ha podido prevenir daños letales a los tejidos y ha sido factible el uso de dosis altas de metotrexato. Finalmente este fármaco tiene aplicaciones en enfermedades no neoplásicas en las que se requiere su efecto inmunosupresor.

Efectos farmacológicos

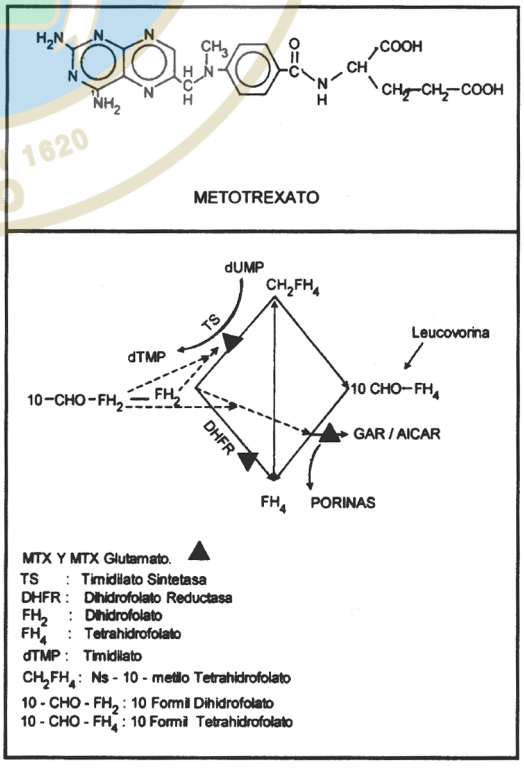
El metotrexato es un inhibidor de gran afinidad de la enzima dihidrofblato-reductasa, que reduce el folato a tetrahidrofolato, el cual actúa como un cofactor en las reacciones de transferencia de carbono requerido para sintetizar nucleóticos purínicos, timidilato y ciertos aminoácidos. Por otro lado, la enzima timidilato sintetasa cataliza la conversión del 2-deoxiuridilato (dUMP) a timidilato, el grupo metilo es donado por N5-10-metileno tetrahidrofolato y se forma el dihidrofolato que para poder actuar como cofactor debe ser reducido por la dihidrofolato-reductasa a tetrahidrofolato.

El metotrexato al no permitir la formación de tetrahidrofolato produce acumulación de folatos oxidados, a expensas de los folatos reducidos obtenidos por la síntesis continua de la timidilato-sintetasa; la depleción final de los folatos reducidos podría resultar en la cesación de síntesis de timidilato y purinas. Sin embargo, se ha demostrado que la depleción de folatos en las células malignas es insuficiente para producir inhibición en la síntesis de DNA.

El MTX para tener efectos metabólicos debe convertirse a formas poliglutamadas por la enzima folilpoliglutamil-sintetasa, este cambio es más intenso en las células tumorales, un 80% más con relación a las normales. Las formas poliglutamadas, con vida media más larga, son inhibidores directos de algunas enzimas folato dependientes tales como: dihidrofolato-reductasa, timidilato-sintetasa y dos transformilasas: la nucleótico de glucinamide (GAR) y la ribonucleótido carboxamide aminoimidasole (AICAR), estas dos últimas tienen vías independientes para producir purinas a través del 10-formiltetrahidrofolato. En resumen, la inhibición metabólica resultante de la exposición al metotrexate se relaciona con la depleción de los folatos reducidos y la inhibición directa de enzimas folato dependientes. (Fig. 104.1).

La leucovorina (N5-formil tetrahidrofolato), una coenzima reducida metabólicamente del folato funcional, se puede usar como "rescate" de las células normales que tienen formas poliglutamadas del MTX en baja cantidad, sobre todo de la médula ósea y gastrointestinales, para evitar el bloqueo metabólico del MTX y utilizar dosis muy altas.

La citotoxicidad producida por el MTX es a través de la depleción del trifosfato de timidina y los



104.1 Metotrexato: fórmula estructural y mecanismo de acción.

nucleótidos de purina, interfiriendo con la capacidad de la célula para restaurar el DNA por ruptura de sus cadenas. La reparación del DNA está acentuada por la acumulación intracelular del 2 deoxiuridilato resultante del bloqueo de la timidilato-sintetasa, que produce transformación de éste a nucleótido trifosfato, que se incorpora al DNA y genera cambios en su elongación y síntesis. Estas falsas reparaciones son reconocidas por la enzima DNA-uracil-glicosilasa, la cual da fragmentación del DNA.

Los folatos fisiológicos cuentan al menos con dos mecanismos de transporte, dependientes de energía para ingresar a las células, que son compartidos con el MTX: uno es el transportador de folatos reducidos que también puede llevar MTX y leucovorina y el otro, la proteína transportadora de folatos asociada a la membrana que tiene afinidad constante para folatos reducidos y ácido fólico, la afinidad del metotrexate a esta proteína es baja. Los antifolatos nuevos como el trimetrexato no comparten estos sistemas de transporte por lo que pueden penetrar en la célula cuando la capacidad de transporte está disminuida. Finalmente, los folatos reducidos y el MTX compiten intracelularmente por la poliglutamación.

Farmacocinética

La absorción por vía oral del metotrexato es buena con dosis de hasta 40 mg, pero saturable y errática con dosis más elevadas. Luego de administrarse por vía IV, aproximadamente el 60% se liga a la albúmina y desaparece del plasma en tres fases: a) por su distribución en el agua de todo el cuerpo, está en plasma alrededor de 45 minutos, b) por la depuración metabólica renal con una vida media de 2 horas y dura entre 12 y 24 horas y c) ocurre cuando la concentración de MTX es de 0.1 uM y su duración es de 8 a 10 horas. La acumulación del fármaco en derrames pleurales o ascitis incrementa la toxicidad por su lenta liberación y es conveniente drenarlos antes de la administración. La eliminación del MTX es renal, 80 a 90% (40 a 50% sin cambios) por secreción activa en el túbulo proximal; cuando la depuración renal es menor de 60 ml/min, los pacientes podrían no ser tratados con dosis altas y las convencionales tienen que disminuirse. Se han reconocido dos metabolitos: el 7 hidroximetotrexato, es el 20 a 46% de la excreción urinaria con dosis altas, que al ser poliglutamado inhibe a enzimas folato dependientes; y el DAMPA, por degradación bacteriana en el instestino y es inactivo. Debido a que, la excreción biliar del MTX es del 10% no requiere ajustes de dosis cuando hay falla hepática.

El MTX a dosis convencionales penetra mal en el LCR, 30 veces menos que la concentración del plasma y con pobre actividad antitumoral; dosis elevadas de MTX y rescate con leucovorina dan concentraciones terapéuticas hasta de 1 uM. por lo que se usa para prevenir linfoma y leucemias meníngeas.

Interacciones con otras drogas

1. La administración con sulfonamidas, salicilato, tetraciclina, cloranfenicol, fenitoína desplaza al MTX de su unión con la albúmina.

2. La excreción renal es inhibida por probenecid, penicilinas, cefalosporinas y AINES, pudiendo producir toxicidad severa en pacientes que reciben altas dosis de MTX.

3. La vincristina y el etoposido incrementan la concentración intracelular de MTX y la formación de poliglutamatos, pero a la dosis usada este efecto no se aprecia.

4. Con 5 fluorouracilo se observa sinergismo si el MTX se administra 24 horas antes.

5. La leucovorina tiene una interacción competitiva, usada generalmente como rescate si el monitoreo de la concentración plasmática es 0,5 uM o más de MTX, ajustando la dosis e iniciada entre 6 a 24 horas luego de administrar MTX.

Farmacopatología

MIELOSUPRESIÓN: dosis dependiente, leucopenia de leve a severa, nadir 4 a 7 días; trombocitopenia incluso hemorrágica, nadir 5 a 21 días; anemia en grados variables, nadir 6 a 13 días; y aplasia medular.

GASTROINTESTINAL: la mucositis aparece 3 a 7 días luego de aplicar MTX, precede a la leucopenia, y ambas se recuperan a los 14 días. Anorexia, náusea, vómito, diarrea y úlcera gastrointestinal. Elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia pueden ocurrir con dosis altas pero se normalizan a los 10 días. Fibrosis hepática y cirrosis se asocian con administración crónica oral diaria.

UROGENITAL: nefrotoxicidad usando dosis altas por precipitación intratubular del MTX y sus metabolitos, se previene con hidratación y alcalinización de la orina; es rara la cistitis y hematuria. Espermatogénesis y oogénesis deficientes, oligospermia, disfunción menstrual e infertilidad.

PULMONAR: neumonitis intersticial (fiebre, tos e infiltrado pulmonar intersticial) por hipersensibilidad, puede ser mortal; además enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

SNC: la aplicación intratecal da aracnoiditis química aguda, el síndrome comprende cefalea, rigidez de la nuca, fiebre, vómito e infiltración en LCR de células inflamatorias; la toxicidad subaguda comprende parálisis motora o de nervio cranial, inconciencia o coma, en el 10% de pacientes con 4 o más aplicaciones. La encefalopatía desmielinizante crónica ocurre años después. Hasta 6 días luego de una dosis alta sistémica puede observarse afasia, paresia, anormalidad conductual, obnubilación o coma que se recupera en 48 a 72 horas; después de 2 ó 3 meses puede cursar con demencia o paresia motora. La toxicidad del SNC aumenta con la RT.

OTRAS: rash eritematoso, prurito, alopecia, fotosensibilidad, urticaria, acné, equimosis, reacciones anafilacticas, artralgias, mialgias, disminución de la libido, impotencia, aborto, anormalidades fetales, osteoporosis, diabetes.

Indicaciones, dosis y administración

1. Coriocarcinoma y enfermedad gestacional trofoblástica. En el tratamiento curativo para enfermedad de bajo riesgo se administra VO o IM 20-50 mg/d, por 5 días cada 2 ó 3 semanas por 3 a 5 ciclos. Enfermedad de riesgo intermedio, en régimen HUMMP, la dosis en 50 mg/d. IM por 5 días, 2-4-6 u 8 ciclos y rescate con leucovorina, remisión completa en 96%. Enfermedad de alto riesgo, esquema EMACO 300 mg/m7d. 1 IV se repite cada 2 ó 3 semanas, remisión completa en 80%.

2. Leucemia linfoblástica aguda, en infiltración meníngea, asociado a otras drogas en fase de inducción obtiene respuestas de 90% y curación del 50%, la dosis es de 2.5 a 5 mg/Kg. Dosis altas de 1 a 5 g/m2/d. IV y rescate con leucovorina se usan en fases de reinducción o consolidación. La dosis de 20 a 50 mg/m2/d. VO semanal por un lapso de hasta 2.5 años sirve para mantenimiento. En la profilaxis de LCR la dosis es de 12 mg/m2 (máximo de 15 mg) intratecal; para niños la dosis se calcula de acuerdo a la edad y no a la superficie corporal: < 1 a.= 6 mg; 1 a. 8 mg; 2 a. 10 mg, 3 a. y más 12 mg. El tratamiento de la infiltración meníngea se realiza con igual dosis pero cada 2 a 5 días, junto a citarabina.

3. Osteosarcoma, la curación de enfermedad no metastásica con terapia combinada neoadyuvante y/o adyuvante es 50-60%. Esquema MABCDP con dosis altas entre 8000 y 12000 mg/m2/d. IV en infusión continua de 6 horas o más y rescate con leucovorina, iniciada a las 24 del MTX, 15 mg IV o VO cada 4 a 6 horas por 10 dosis seguidas o según el monitoreo de las concentraciones en plasma; 66% de sobrevida libre de enfermedad a 2 años.

4. En cáncer de vejiga siempre se usa MTX en combinación con otras drogas.

Como inmunosupresor: luego de transplantes, psoriasis y artritis reumatoidea.

TRIMETREXATO

Se diferencia del MTX porque no requiere del sistema transportador de los folatos reducidos y la poca actividad para poliglutamación hace que tenga una vida media intracelular más corta. Es muy soluble en lípidos, potente inhibidor de la dihidrofolatoreductasa y cuenta con una inhibición metabólica similar al MTX. Se liga a las proteínas del plasma en un 90% y su metabolismo principalmente es hepático, con una vida media plasmática de 12 a 20 horas.

El TMTX ha sido aprobado para la neumonía por Pneumocystis carinii resistente al trimetroprinsulfametoxazol. En oncología se usa 8 a 12 mg/m2/d. por 5 días cada tres semanas, con respuestas en tumores de cabeza y cuello de 26% y en cáncer de pulmón del 19%. La mielosupresión es la toxicidad limitante; otras reaccioness son rash, fiebre, mucositis, náusea, vómito y transaminasas elevadas.

El **raltitrexato** es un análogo hidrosoluble de folato quinazolina, inhibidor específico de la enzima timidilatosintetasa, depleta trifosfato de timidina útil para reparar y sintetizar el ADN; es el más ávidamente poliglutamado y sus productos de mayor potencia y prolongada retención intracelular. La dosis es 3 mg/m2/d. IV cada tres semanas, las respuestas son: cáncer avanzado de colon 26%, seno 25%, páncreas 14%.

ANÁLOGOS DE LA PIRIMIDINA

Estas sustancias tienen capacidad de bloquear la síntesis de nucleótidos de pirimidina o actuar como estos metabolitos naturales; el 5 fluorouracilo, floxuridina, citarabina, azacitidina son antineoplásicos; la idoxuridina es antiviral y la flucitosina antimicótico.

Los análogos de la pirimidina tienen sinergismo al usarse junto a otros antimetabolitos.

5-FLUOROURACILO (5FU)

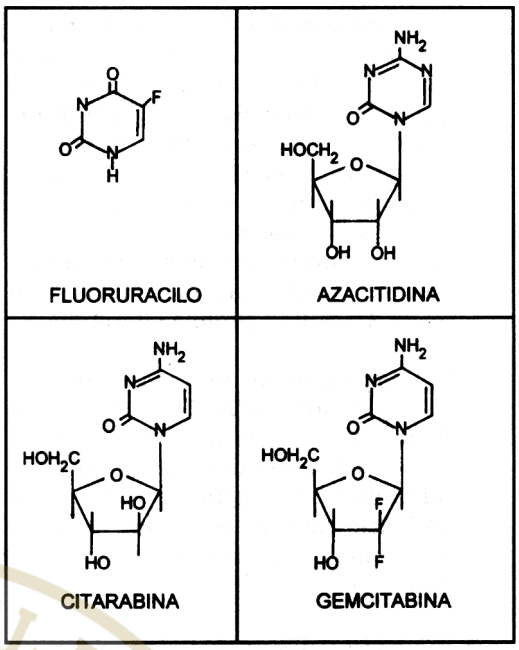
Antimetabolito pirimidínico fluorinado, (fig 104-2), tiene un átomo de flúor en el carbono de la posición 5 del anillo de pirimidina. Fue desarrollado por Heidelberger basándose en el hecho de que las células del tumor usaban la base uracilo para síntesis del DNA más eficientemente que las células normales de la mucosa intestinal.

Efectos farmacológicos

El 5FU ingresa a la célula por el mecanismo de transporte facilitado de uracilo, dentro de esta es convertido por la fosforilasa de timidina a floxuridina (FUdR) y por acción de timidil-kinasa se transforma en 5-fluoro-2'-deoxiuridina monofosfato (FdUMP), el cual forma un complejo covalente estable con la timidilato-sintetasa en presencia del cofactor 5, 10-metilenetetrahidrofolato impidiendo la formación de timidilato. Este es el principal mecanismo de acción, que también produce depleción del trifosfato de timidina. La leucovorina aumenta la citotoxicidad del 5FU al incrementar los niveles intracelulares de 5,10-metilenetetrahidrofolato y el porcentaje y tiempo de inhibición de la timidilato sintetasa. El dUMP y el FdUMP pueden ser anabolizados a formas trifosfato, que se incorporan al DNA y al sumarse a la depleción del trifosfato de timidina producen inhibición en la elongación del DNA naciente, alteración de la estabilidad del DNA, rupturas simples de la cadena de DNA e interfieren con su reparación. Un metabolito del 5FU, el fluorouridine-trifosfato, se une ampliamente a los tipos de RNA citoplasmático y nuclear, produciendo: disminución en la estabilidad del RNA mensajero, donde la conversión de RNA nuclear a RNA ribosomal, cambios cuantitativos y cualitativos en la síntesis de proteínas. La inhibición de la timidilato sintetasa al producir stress genotóxico puede activar la muerte programada de las células.

Farmacocinética

La absorción del 5FU por vía oral es variable y errática y sufre el efecto de primer paso por el hígado. Luego de la administración intravenosa, en bolus o infusión continua, se distribuye ampliamente en el espacio extracelular y penetra rápidamente en los tejidos, LCR y tercer espacio (ascitis, derrame pleural). La vida media plasmática es de 8 a 14 minutos; se metaboliza rápidamente en el hígado y mucosa gastrointestinal por la enzima dihidropirimidina-dehidrogenasa (DPD) a su forma inactiva dihidroflurouracilo, que ulteriormente se convierte en amonio y C02. Menos del 10% de la droga se excreta sin cambios en la orina. El aclaramiento corporal total de 5FU es saturable y decrece con el incremento de la dosis pero no guarda relación lineal con la dosis, por lo que es difícil predecir la concentración plasmática y algunos pacientes con déficit de la enzima DPD presentan toxicidad severa.



104.2 Agentes antineoplásicos análogos de la pirimidina.

El 5FU ingresa al LCR y luego de 30 minutos alcanza concentraciones de 7 uM, que se mantienen por tres horas para ir disminuyendo lentamente en un período de 9 horas.

Farmacopatología

GASTROINTESTINAL: úlceras en todo el tracto gastrointestinal, mucositis, faringitis, esofagitis, gastritis, colitis, proctitis, anorexia y diarrea. La combinación de vómito y diarrea intensa puede dar deshidratación grave e hipotensión. Esta toxicidad es dependiente de la dosis.

MIELOSUPRESIÓN: anemia, leucopenia con nadir entre 9 y 14 días, trombocitopenia leve cuyo nadir es a los 7 a 14 días y eosinofilia. Al administrarse en bolus semanales la toxicidad se presenta a las 4 semanas y se incrementa al administrarse con leucovorina. La infusión continua disminuye la posibilidad de mielodepresión severa.

CARDIOVASCULAR: arritmias, isquemia e infartos miocárdicos, shock cardiogénico, cambios electrocardiográficos, angina y elevación de las enzimas cardíacas. El posible mecanismo de estos cambios es por vasoespasmo.

NEUROLÓGICA: somnoliencia, ataxia cerebelosa que puede ser irreversible, dolor de cabeza, desorientación, confusión, euforia, nistagmus, disturbios visuales menores, letargía y debilidad. Tiene relación con los metabolitos de 5FU.

DERMATOLÓGICA: Alopecia parcial, hiperpigmentación, flebitis en cara, manos y venas usadas en la infusión, rash prurítico maculopapular en extremidades. Síndrome "palmo-plantar" caracterizado por dolor, eritema descamativo y fisuras de palmas y plantas.

OTROS: fotofobia, conjuntivitis, incremento de lagrimeo. A nivel renal, falla renal esporádica. Hipersensibilidad.

Interacciones con otras drogas

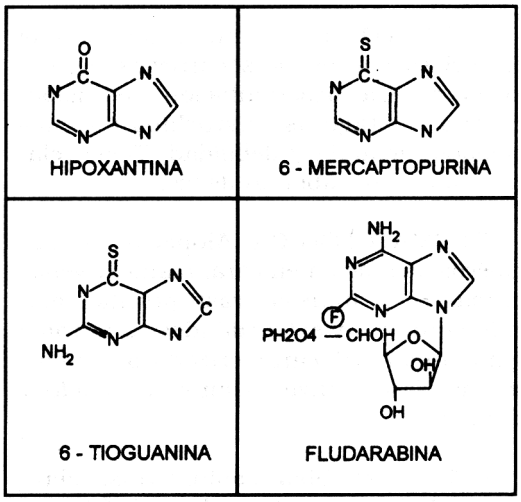
1. La leucovorina, como modulador administrado previamente al 5FU, incrementa la respuesta en cáncer avanzado de colon y seno al aumentar la citotoxicidad.

2. El MTX previo al 5FU produce incremento del efecto; la administración 24 horas antes es superior a 1 hora debido a la acumulación de 5'-fosforibosil-l-pirofosfato, por bloqueo de la DHFR, éste permite la conversión de 5FU hasta fluoridine difosfato el cual se incorpora al RNA. La administración previa del 5FU antagoniza los efectos antipurínicos de MTX.

3. Con el cisplatino incrementa el nivel de folato reducido aumentando el daño del DNA e interfiere con su reparación. Parece ser que la secuencia 5FU y luego Cisplatino es mejor en estudios preclínicos.

4. Los interferones incrementan la citotoxicidad del 5FU, pero la toxicidad general es mayor y la dosis tolerada de 5FU se reduce. Por otro lado, la respuesta tumoral, no parece ser mejor que administrar 5FU y leucovorina.

5. Administrar 24 horas antes ácido L-aspártico mejora las respuestas al 5FU pues aumenta la citotoxicidad directa al DNA y la incorporación de 5FU al RNA



104.3 Agentes antineoplásicos análogos de la purina.

6. El 5FU incrementa la citotoxicidad de la radiación, este sinergismo es por aumento del daño del DNA, inhibición de su reparación y acumulación de células en fase S.

7. El alopurinol disminuye la toxicidad en las células normales pero no parece dar beneficio clínico importante.

8. El 5FU es incompatible con el diazepam y el droperidol.

Indicaciones, dosis y administración

El 5-fluorouracilo se utiliza para el tratamiento de varios tumores, generalmente en forma combinada con otros agentes, como son cáncer de seno, colorectal, gástrico, páncreas, cabeza y cuello y con menos frecuencia de ovario, vejiga, próstata. También es muy utilizado para tratamiento de lesiones malignas de piel como pomada tópica y en keratosis pre malignas.

Como mono droga se utilizan diferentes esquemas para bolus o infusión continua, los más usados son: bolus cada 4 semanas: 250- 500 mg/m2 día x 5 días; en infusión continua cada 3 semanas, 200 mg/m2/día, del 1 al día 21; cada 3 o 4 semanas 750-1000 mg/m2/día x 4-5 días de infusión continua; cada 2 semanas, 600 mg/m2/día en 22 horas, días 1 y 2; cada 2 semanas, 2400 mg/m2 x 46 horas.

Tratamiento tópico: dos veces al día X 14 semanas, Suspender cuando se inicia la vesiculización y esperar sin cubrir la lesión por varios meses a que cicatrice.

En combinación con otras drogas, el 5-fluorouracilo es tratamiento de primera elección en el cáncer

de colon junto con drogas como el oxaliplatin (esquema FOLOFOX) o irinotecan (esquema FOLFIRI) y modulado siempre con leucovorina, tanto en terapia primaria avanzada o recidivante como en tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

En tratamiento paliativo de cáncer de esófago, se utiliza con el cisplatino y la epirubicina.

En manejo paliativo de cáncer de páncreas, se utiliza en combinación con cisplatino, epirubicina con o sin radioterapia.

En cáncer de estómago se utiliza con esquema que incluyen cisplatino, oxaliplatin, epirubicina y en la actualidad en aquellos casos que tiene Her-2-neu positivo con el anticuerpo trastuzumab con lo que se ha mejorado las respuestas, tanto en quimioterapia adyuvante como neo adyuvante.

FLOXURIDINA

Es el metabolito desoxirriboso del 5FU que al ser activado inhibe la timidilatosintetasa, es ciclo celular específico tardío de fase S e interfiere con la replicación inhibiendo la síntesis de DNA. El 70 a 90% de la droga es extraída por el hígado en el primer paso y ésta es la ventaja real sobre el 5FU, la vida media es bifásica, la inicial de 10 a 20 minutos y la segunda dura alrededor de 20 horas. Sus metabolitos se excretan en un 60 a 80% por los ríñones y el hígado.

Está aprobado para el manejo de metástasis hepáticas de adenocarcinomas gastrointestinales y carcinomas primarios del hígado, con respuestas en el 30% de pacientes que fallaron al 5FU y en no tratados del 40 al 50%. La dosis varía de 0.1 a 0.6 mg/Kg/d., exclusivamente por vía intraarterial en infusión continua por algunos días o semanas, según la tolerancia y toxicidad del paciente. Como complicaciones puede presentarse hepatitis química, úlcera duodenal, así como la toxicidad descrita para el 5FU. Pueden también haber problemas por el catéter como obstrucción, trombosis y perforación arterial.

Otros

TEGAFUR (FT) es un producto del 5FU que se puede administrar por vía oral con excelente absorción, se metaboliza in vivo a 5FU.

El FTORAFUR (UFT) es una combinación de 4 a 1 de uracil con tegafur, rinde más altos promedios de 5FU en el tumor que en plasma en relación con el tegafur solo y da respuestas como monodroga entre el 19 a 32% en adenocarcinomas del tracto gastrointestinal y seno.

CAPECITABINA es una fluoropirimidina carbonatada oral (N4-pentoxicarbonil-5'-deoxy-5-fluorocitidina), luego de su absorción en la mucosa del intestino se convierte en 5FU selectivamente en los tumores. La dosis es de 2.500 mg/m2/día por 14 días y ciclos cada 3 o 4 semanas. La principal toxicidad constituye el síndrome mano-pie y crisis diarreicas.

Su utilidad se ha ampliado en los últimos años pues tiene la misma eficacia del 5-FU intravenoso y como se indicó, su administración es oral.

Se usa actualmente como tratamiento de primera línea en cáncer metastásico de colon y recto. Tratamiento adyuvante en combinación con oxaliplatin (Xelox) luego de falla a esquemas que contienen irinotecan. En cáncer de seno metastático luego de falla a esquemas estándares.

En cáncer de recto se lo utiliza en combinación simultánea con radioterapia como radio sensibilizador e incluso en esquemas neo adyuvantes antes de cirugía del tumor del recto.

CITARABINA (ARA-C)

Al arabinósido de citosina se lo aisló de los nucleósidos arabinósidos de la Cryptothethia crypta; difiere de la deoxicitidina por la inversión del grupo 2'hidroxilo del azúcar moiético. Es el fármaco más activo en las malignidades hematológicas, tal como ocurre en la leucemia linfoblástica.

Efectos farmacológicos

Su ingreso a la célula es facilitado por el transportador de nucleósidos y se transforma por tres sucesivas fosforilaciones a derivado trifosfatado (Ara-C CTP), el cual es incorporado al álcali en sitios internucleótidos lábiles del DNA, produciendo terminación prematura de la síntesis de la cadena de DNA y disminuyendo la velocidad de los procesos de elongación y movimiento de las cadenas del DNA recientemente replicado. El Ara-C CMP es un potente inhibidor de la polimerasa de DNA en sus tres tipos: tipo a, envuelto en la síntesis del fragmento Okasaki del ramal retrasado de la replicación; tipo b, involucrada en la reparación del daño del DNA inducido químicamente; y, tipo d, que conduce la replicación de las bandas del DNA, bloqueando las acciones de la polimerasa.

Sus productos se incorporan a la membrana celular interfiriendo la síntesis de los fosfolípidos de membrana, afectando su función y estructura. La mayor o menor sensibilidad de la célula maligna al Ara-C es determinada por la facilidad de transporte al interior de célula, la transformación a su forma activa, la duración de la retención del Ara-CTP intracelular, el porcentaje de incorporación al DNA, la cantidad de deoxicitidina trifosfatada endógena, el estado proliferativo de las células y la duración de la exposición a la droga. Las células leucémicas (mieloblastos más que linfoblastos) tienen más sitios que ligan el fármaco y sintetizan con mayor eficacia a su forma activa que las células normales, pero es saturable y las dosis altas no son más efectivas.

Farmacocinética

El Ara-C es mal absorbido por vía oral, apenas un 20% y la administración intravenosa se distribuye en la totalidad del agua corporal; la droga es rápidamente desaminada en el hígado por la citidina desaminasa y la deoxicitidilato desaminasa teniendo una vida media plasmática de 12 minutos. En el plasma se detecta su metabolito inactivo uracil-arabinósido y equivale al 70% de la dosis aplicada y es excretado por los riñones como Ara U que tiene una vida media de 3 a 6 horas.

La infusión intravenosa incrementa linealmente los niveles de Ara-C pues la desaminación se satura, más aún la infusión en 1 a 3 horas de dosis altas (2 a 3 g/m2) tiene una eliminación trifásica y alcanza concentraciones iniciales de 60 a 150 uM, que al cabo de 12 horas son de 0.5 uM.

A dosis convencionales el Ara-C logra en LCR, concentraciones del 50% de las plasmáticas, y tiene una vida media más larga (2 a 4 horas).

Administrada IT, 50 mg/m2, mantiene concentraciones citotóxicas por 24 horas, debe usarse con diluyentes que no contengan benzil-alcohol.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICA: tiene dosis limitantes, así 4 g/m2 en bolus es bien tolerada en tanto que 1 g/m2 en infusión continua de 48 horas da mielosupresión severa. Las dosis habituales de 100 a 200 mg/m2/d por 5 a 7 días continuos producen un nadir de leucocitos y plaquetas entre los 7 a 14 días y se prolonga por 14 a 21 días. La anemia con cambios megaloblásticos es frecuente.

GASTROINTESTINAL: es usual la náusea y el vómito aumentando con la administración de dosis múltiples. Anorexia, úlceras gastrointestinales desde muy superficiales hasta perforación intestinal, hematoma intramural. Síntomas variables de mucositis, diarrea, fleo y dolor abdominal. Disfunción hepática con elevación de las enzimas y colestasis. Con dosis altas se ha descrito pancreatitis.

NEUROLÓGICAS: discinesia, letargia y somnolencia con infusión rápida.

Dosis altas provocan disfunción cerebelar en un 15% de casos (disartria, ataxia, dismetría), disfunción cerebral (disminución de la habilidad cognocitiva y memoria), neuropatía periférica, afasia y síntomas de Parkinson. Estas alteraciones se recuperan en un 70% de los casos sin secuelas al suspender el tratamiento. La administración intratecal da alteraciones del estatus mental, convulsiones y fiebre.

RENAL: retención urinaria y falla renal por lisis tumoral, puede presentarse entre los días 1 a 5 luego de la aplicación.

CARDIOPULMONAR: dolor torácico y cardiopatía ocasional, edema pulmonar no cardiogénico, distres respiratorio y neumonía.

MISCELÁNEOS: síndrome agudo de hipersensibilidad, entre las 6 a 12 horas luego de la administración, que incluye fiebre, mialgia, dolor óseo, rash máculo-papular, conjuntivitis, malestar general y hasta dolor torácico; se trata con corticoides.

Síndrome palmo-plantar, hipersensibilidad, conjuntivitis (con dosis altas), alopecia y en el sitio de la inyección celulitis y tromboflebitis.

Interacciones con otras drogas

1. Incrementa la citotoxicidad producida por los agentes alquilantes como ciclofosfamida y BCNU, cisplatino, inhibidores de la topoisomerasa II, al interferir en la reparación del DNA mediado por la polimerasa B.

2. El MTX sinergiza la acción del Ara-C al incrementar su forma activa Ara-C CTP. La misma acción tienen otros antimetabolitos como la fludarabina, timidina y la hidroxiúrea.

3. El Ara-C potencializa los efectos de la radioterapia mediante el bloqueo de la reparación celular.

4. La digoxina debe monitorizarse muy estrechamente al administrarse conjuntamente pues incrementa su toxicidad.

5. Es incompatible con la cefalotina, fluorouracilo, gemcitabina, heparina, insulina, nafcilina, oxacilina y penicilina G.

Dosis y administración

Leucemia mielocítica aguda (LMA): en la fase de inducción en el esquema AraC-doxorubicina, el Ara-C se administra a una dosis de 100 a 200 mg/m2/d. IV en infusión por 5 a 7 días. Da remisiones completas en el 60 a 70%. Altas dosis de 2 a 3 g/m2/l 2 h. IV en pacientes con recidiva, genera respuestas del 50%.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA): se usa en varios esquemas multidroga en fases de inducción y consolidación en dosis y número de días variables. El régimen BMF (Berlín, Munich, Frarkfurt) y el de intensificación de dosis del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG), dan remisiones completas sobre el 70% de pacientes.

Linfomas no Hodgkin recidivantes de grado intermedio de malignidad en esquemas de segunda línea: en el esquema DHAP la dosis de Ara-C es de 2 g/m2/d. IV por 2 días, obteniéndose respuestas del 56% entre parciales y completas.

Linfoma linfoblástico: en el esquema LSA2-L2 la dosis de Ara-C es de 100 mg/m2/d. IV los días 1-5 y 8-12 en la fase de consolidación, y de 150 mg/m2/d. IV días 1-4 en el mantenimiento.

Intratecal: para infiltración o profilaxis meníngea de leucemias o linfomas en dosis de 5 a 75 mg/m2/d. IV con metotrexato y corticoide cada 4 días hasta negativización del LCR y luego como mantenimiento.

AZACITIDINA (Aza-C)

Es análoga de la citidina y difiere por la sustitución del nitrógeno de la posición 5 en la pirimidina. Ingresa a la célula por transporte facilitado de nucleótidos, es metabolizada por la uridincitidin kinasa posteriormente es fosforilada en la posición 5'-trifosfato y puede ser incorporada al RNA produciendo desensamble de los poliribosomas, disrupción de síntesis y procesamiento del RNA nuclear y citoplasmático e inhibición en la síntesis de proteínas. AzaCTP (forma trifosfatada) es incorporado al DNA inhibiendo su síntesis y metilación y por esta razón es un agente fase específico del ciclo celular. La vida media luego de bolus intravenoso es de 3.5 horas y atraviesa pobremente al LCR.

Es utilizada en pacientes que presentan recidiva de leucemias agudas en esquemas de poliquimioterapia a dosis de 100 a 250 mg/m2/d. IV bisemanal o 150 a 400 mg/m2/d. IV por 5 días en infusión continua. La mielosupresión es la toxicidad dosis limitante (leucopenia y trombocitopenia), náusea, vómito, diarrea, hepatoxicidad severa aunque rara, rash, prurito y efectos mutágenos y teratogénicos.

GEMCITABINA

Análogo pirimidínico de la deoxicitidina (fig. 104.2). Tiene un espectro antitumoral más amplio que el Ara-C, con el que comparte las mismas vías de metabolismo, los nucleósidos difosfato bloquean la ribonucleótido reductasa depletando el trifosfato deoxicitidina, los nucleósidos trifosfato inhiben directamente la deoxicitidilato de aminasa y compite con la deoxicitidina para unirse al DNA inhibiendo su síntesis mediante alteración de los niveles de deoxinucleotidasa y la interferencia en los cambios de elongación del DNA, por lo que la droga es ciclo específica bloqueando a la célula en la interfase Gl/S.

La vida media plasmática es de 32 a 94 minutos para infusiones cortas y de 245 a 638 minutos para largas. Es excretado por los ríñones como forma uracil, que es un metabolito inactivo. Se utiliza como primera línea de tratamiento en cáncer de páncreas y ante falla del 5FU, a una dosis de 1000 mg/m2/IV en 30 minutos semanalmente junto con cisplatino, infusiones más prolongadas aumentan la toxicidad.

Es uno de los tratamientos de elcción en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, combinada con carboplatino para enfermedad avanzada o recidiva y como adyuvancia. Igualmente es utilizada en regímenes combinados en cáncer localmente avanzado e irresecable o metastásico de páncreas. En combinación con cisplatino en carcinoma de células transicionales de vejiga. En combinación con carboplatino en cáncer de seno recurrente luego de falla a antraciclinas.

Otros usos se encuentran en sarcomas de partes blandas en especial el leiomiosarcoma de útero y en tratamientos de rescate de Linfomas de Hodgkin y No- Hodgkin.

La mielodepresión es la dosis limitante y afecta a todas las series celulares. La náusea, vómito, diarrea y estomatitis son moderados y puede haber anormalidad en las enzimas hepáticas, proteinuria, hematuria, rash con o sin prurito y un síndrome similar a la influenza. Se roporta con frecuencia edema moderado. Alopecia es rara.

ANÁLOGOS DE LA PURINA

6 THIOPURINAS

La 6 mercaptopurina y la 6 thioguanina (fig. 104.3) son análagos de la 6 thiopurina y tienen una sustitución simple del grupo thiol en lugar del grupo 6 hidroxil de la purina base. La 6MP es estructuralmente similar a la hipoxantina y la 6TG a la guanina.

Efectos farmacológicos

Al interior de la célula ambas drogas son convertidas a sus respectivos monofosfatos por la enzima hipoxantina guanina fosforiboxil transferasa y estos inhiben el primer paso de síntesis de purina por bloqueo de glutamina-5-fosforibosilpirofosfato amidotransferasa; además bloquea la conversión de ácido inosínico a ácido adenílico o guanílico. Dos metabolitos (ribonucleótido y deoxiribonucleótido) son formados de las thiopurinas e incorporados al RNA y DNA, de tal forma que el 2'-deoxiribonucleótido trifosfato como parte del DNA produce un incremento de las rupturas de sus bandas e interfiere con su replicación (204DV). La vía glicolítica también puede ser afectada por la 6MP al inhibir la 6 fosfofructokinasa que es esencial en el metabolismo de los carbohidratos (206DV).

Farmacocinética

La absorción oral de ambas drogas es errática y variable, aproximadamente un 30% de la dosis alcanza la circulación sistémica, distribuyéndose ampliamente en todos los compartimentos excepto el LCR. La 6MP se une a las proteínas plasmáticas con una vida media de 50 minutos después de la aplicación intravenosa y 90 minutos luego de tomarse vía oral, sufre el efecto del primer paso en el hígado y la enzima xantino oxidasa la convierte en ácido 6 thiourácico, el cual es inactivo. Otra vía es la metilación del grupo sulfidrilo y la posterior oxidación de estos derivados metilados.

La 6TG por vía oral alcanza un pico plasmático entre 2 y 4 horas y su vida media es de 90 minutos. Sufre S' metilación dando como resultado 2-amino-6-metilthiopurina, menos activo y tóxico que la 6TG, puede también ser deaminado por la guanino deaminasa obteniéndose 6 thioxantina, producto inactivo sobre la que actúa la xantino oxidasa para convertirla en ácido 6 thiourácico. La administración de un bloqueador de la xantino oxidasa (alopurinol) incrementa la toxicidad de la 6MP al interferir en su catabolismo, por lo que se debe disminuir la dosis al usarse en forma conjunta; en cambio, la toxicidad de la 6TG no se altera porque esta no es sustrato directo de la enzima y no requiere ajuste de la dosis.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICA: la 6MP produce mielosupresión moderada en casi todos los pacientes, leucopenia (nadir 11 a 23 días), trombocitopenia (nadir 11 a 21 días) y anemia con dosis altas. La 6TG afecta a todas las series al cabo de terapia crónica sobre 1 a 4 semanas y puede persistir algunos días luego de suprimir el tratamiento.

GASTROINTESTINAL: náusea y vómito moderados; anorexia, mucositis, estomatitis y diarrea son más frecuentes con dosis altas; se ha descrito perforación intestinal en pacientes que han recibido esquemas con múltiples drogas y 6TG. A nivel hepático la toxicidad es más frecuente con 6MP, se alteran las enzimas y puede presentarse ictericia, hepatitis, hepatomegalia. Várices esofágicas se han descrito en pacientes que reciben simultáneamente busulfán y 6TG.

RENAL: se caracteriza por hiperuricemia, cristaluria y falla renal debida a la rápida lisis tumoral; puede usarse alopurinol con 6TG, pero si se usa con 6MP es necesario reducir la dosis a un tercio o un cuarto del quimioterápico.

MISCELÁNEOS: a nivel neurológico la 6MP da cefalea y la 6TG sensación de vibración. En piel: rash, dermatitis, hiperpigmentación y sequedad, dolor y flebitis cuando hay extravasación. Hipersensibilidad, fiebre y escalofrío han sido raramente reportadas.

Interacciones con otras drogas

1. Sinergismo con el MTX y otros antifolatos, los cuales incrementan el por de 5'fosfori-boxil-1-pirofosfato facilitando la activación de las thiopurinas.

2. Cotrimoxazol reduce la absorción oral de las thioguaninas y a su vez incrementa la toxicidad sobre la médula ósea.

3. La tiazofurina potencia los efectos de estas drogas.

4. La 6MP antagoniza los efectos de la warfarina.

5. La 6TG incrementa los efectos tóxicos del busulfán sobre los tejidos blandos.

6. La 6MP es incompatible con el alopurinol sódico y la metilprednisolona sódica.

Dosis y usos terapéuticos

6TG

Leucemia mielocítica aguda: dosis de 75 a 200 mg/m2/d, VO, por 5 a 7 días en esquemas de quimioterapia multidroga, tanto en remisión-inducción y mantenimiento. Se han publicado remisiones completas en 50 a 60% de pacientes. En el régimen L6 la dosis es de 80 mg/m2 cada 12 horas por 3 a 5 días.

Leucemia linfocítica aguda: las dosis son similares a LMA y en esquemas multidroga.

6MP

Ha estado en uso clínico por mas de 30 años. En la leucemia linfocítica aguda la dosis es de 50 a 75 mg/m2 /día por 30 a 36 meses como mantenimiento con o sin MTX. En el régimen BFM en la inducción se administran 60 mg/m2, VO, días 29 a 57 y luego mantenimiento; en el régimen de intensificación de dosis de la ECOG en la inducción la dosis de 60 mg/m2, VO, días 1 a 28 y mantenimiento 75 mg/m2 /d.

FLUDARABINA

Análogo sintético del nucleótido purínico deoxiadenosina monofosfato (2-fluoro-ara-AMP) es un nucleótido fluorinado análogo de la vidarabina (antiviral), resistente a la inactivación por la enzima adenosin deaminasa, su fosfato moety incrementa su solubilidad acuosa. En el plasma sufre defosforilación rápida a fluoro-ara-A, ingresa a la célula y es fosforilado a su forma activa 2-fluoro-ara-ATP (por la deoxicitidin kinasa), este actúa sobre la polimerasa alfa del DNA, ribonucleótido reductasa y DNA primasa, provocando inhibición del metabolismo deoxiribonucleótido y síntesis de DNA. Ha demostrado estimular la actividad de las células Killer (asesinas naturales) en estudios in vitro. La vida media de 2-fluoro-ara-A es aproximadamente de 10 horas y en un 23% es excretado en la orina sin cambios. La fludarabina interactúa con el pentostatín pues administrados simultáneamente dan toxicidad pulmonar incluso fatal.

Farmacopatología

Toxicidad hematológica con neutropenia, trombocitopenia, anemia (severa y acumulativa). En lo neurológico se presenta debilidad, agitación, confusión, disturbios visuales, neuropatía periférica; con dosis altas demencia, ceguera cortical, coma y muerte. La farmacopatología gastrointestinal es poco frecuente: anorexia, náusea, estomatitis y diarrea. Predispone a hipersensibilidad e infecciones pulmonares y oportunistas, tos, síndrome de lisis tumoral, edema, rash y fiebre.

Usos y dosis

Leucemia linfocítica crónica de células B, refractaria a otros tratamientos, a una dosis de 25 mg/m2/d en infusión IV de 30 minutos por 5 días cada mes, la respuesta completa 13%, parcial 35%, el control de la enfermedad es de 91 semanas; en no tratados previamente la respuesta completa es 33% y parcial 46. En linfomas no Hodking de células pequeñas y foliculares como monodroga da respuesta hasta en el 67% de pacientes, en el esquema FND (fludarabina, mitoxantrone y dexametasona) se obtienen respuestas alrededor del 80% y este esquema combinado con el anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) logra respuestas sobre el 95% de casos.

ANÁLOGOS DE LA ADENOSINA

CLADRIBINE

Es el antimetabolito de adenosina (fig. 104.4) resistente a la acción enzimática de adenosina deaminasa. Ingresa a la célula por difusión pasiva y es fosforilada por deoxicitidin kinasa a monofosfato y ulteriormente a trifosfato de cladribine, forma activa que disminuye los niveles de ribonucleótido y su acumulación permite inhibir las polimerasas de DNA e incorporase a éste, produciendo rupturas en sus bandas y bloqueo de su reparación; además se aprecia inhibición de la síntesis del RNA y disminución del nivel del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), que se consume cuando hay daño del DNA; esto permite que la cladribine a más de ser activa en linfocitos y monocitos en fase S, también actúe en las células quiescentes. La selectividad sobre linfocitos y monocitos se debe al alto promedio de actividad deo-

xicitidin kinasa para nucleotidasa. La absorción oral es errática, en el plasma la vida media es de 7 horas y se elimina por el riñón.

Farmacopatología

La toxicidad hematológica se presenta en el 70% de los pacientes con pancitopenia moderada en dosis bajas y limitante y acumulativa con dosis altas, fiebre, fatiga, ocasionalmente náusea, vómito, hiporexia, cefalea, rash y reacción inflamatoria en el sitio de la inyección.

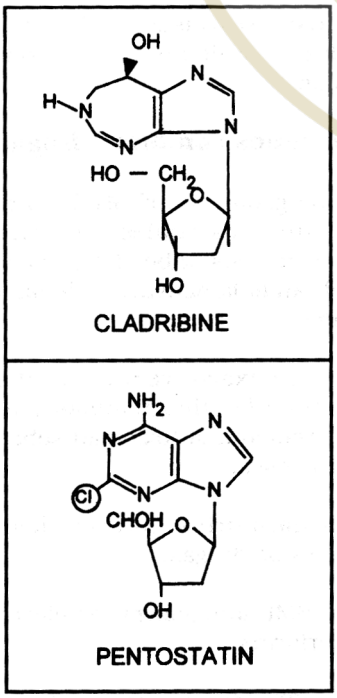
Para leucemia de células peludas el tratamiento estándar actual es con Rituximab.

Usos y dosis

En la leucemia de células peludas, la dosis de 0.1 mg/m2/d IV por 7 días en un solo ciclo, provoca remisión completa en 75 a 85% de pacientes. En la leucemia linfocítica crónica, linfomas no Hodgkin de bajo grado, linfoma de células T cutáneo, previamente tratados se obtienen remisiones entre el 40 a 50%, la dosis va de 0.05 a 0.2 mg/m2/d IV por 7 días hasta por 4 ciclos.

PENTOSTATIN

Es el 2'-deoxicoformicina (DCF) análogo dinucleótido de purina (Fig. 104.4) aislado de la fermentación de cultivos del streptomices antibioticus, similar estructuralmente a la adenosina; potente e irreversible inhibidor de adenosina deaminasa, la cual hidroliza adenosina a inosina, resultando una acumulación de los metabolitos de la adenosina, los que inhiben la síntesis de DNA y también puede inhibir la síntesis del RNA de transcripción.



104.4 Agentes antineoplásicos análogos de la adenosina.

Farmacopatología

Da toxicidad hematológica con leucopenia, trombocitopenia y anemia moderada, inmunosupresión con incremento de infecciones oportunistas. La náusea y vómito de grado moderado a severo. Insuficiencia renal reversible moderada. Infiltrados pulmonares y nodulos en pacientes expuestos a radioterapia o bleomicina; neumonitis. Letargia, somnolencia, confusión hasta coma o ansiedad. Fiebre, mialgias, artralgias, pleuritis, y queratoconjuntivitis.

Usos y dosis

La FDA ha aprobado el medicamento para leucemia de células peludas refractaria al interferón alfa, la dosis es de 4 mg/m2/ IV cada dos semanas hasta obtener resultado completo con dos dosis de refuerzo hasta un máximo de 12 meses la respuesta completa se logra en 50 a 60% y la parcial en 20 a 30%.

HIDROXIUREA

Los efectos antineoplásicos se deben a la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa que convierte los difosfatos de ribonucleótido a sus correspondientes formas deoxirribosa, produciendo inhibición de la síntesis de DNA sin interferir con proteínas o del RNA. Por vía oral su absorción es buena y el pico plasmático se alcanza en 1 ó 2 horas, la vida media es de 4 horas. Casi el 50% de la dosis se metaboliza en el hígado a úrea y CO2 y se elimina por el riñon sin cambios en un 70 a 80%.

La mayor toxicidad es la mielodepresión, la leucopenia se inicia hacia el día 10, la anemia y trombocitopenia no son frecuentes. Náusea, vómito y diarrea puede ocurrir con dosis altas y períodos largos de administración. La FDA aprobó su uso para leucemia mieloide crónica, melanoma y cáncer de ovario pero su uso es muy limitado. La dosis es de 800 a 1200 mg/m2 /d. o 2000 a 3200 mg/m2 cada 3 días. El tratamiento se suspende con contajes de leucocitos menores a 2500 mm3 o 100.000 plaquetas mm3.

PRODUCTOS NATURALES

Constituyen un grupo amplio de sustancias obtenidas inicialmente de elementos naturales tales

como plantas y hongos, que posteriormente con algunas modificaciones han dado lugar a productos derivados semisintéticos o sintéticos que tienen un amplio uso en oncología clínica, combinados generalmente en esquemas multidroga.

Clasificación

1. **Inhibidores de topoisomerasas**
2. **Agentes antibióticos**
   - Antraciclinas.
   - Varios: Actinomycina, Bleomicina.
3. **Inhibidores de los microtúbulos**
   - Alcaloides de la vinca.
   - Taxanos.

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS

Corresponden a dos grupos:

Inhibidores de topoisomerasa I:
topotecán, irinotecán.

Inhibidores de topoisomerasa II:
etopósido, tenopósido.

Las topoisomerasas son enzimas nucleares que como su nombre sugiere, son necesarias para la apropiada topografía del DNA. Reducen el entrelazamiento y superenrollamiento del DNA, permitiendo seleccionar regiones de éste, antes que sea entrelazado suficientemente y cederlos para permitir procesos celulares esenciales tales como transcripción, replicación y reparación. Se han identificado dos tipos: la topoisomerasa I que al inhibirla produce rupturas simples de la cadena de DNA; y, la tipo II cuya inhibición ocasiona rupturas dobles de la cadena de DNA.

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA I

CAMPTOTECINAS

Son moléculas semisintéticas derivadas de un alcaloide de la planta Camptotheca acuminata. Dos derivados tiene utilidad clínica: **Irinotecan** y **topotecan**.

Acción farmacológica

Intervienen produciendo detención en la fase G2 del ciclo celular por falla en la actividad de la cdc kinasa y en la apoptosis de células en fase S interactúa con el complejo enzimático del DNA, ocasionando rupturas simples de la cadena del DNA, que si prosigue su síntesis produce muerte celular, ya que al estabilizarse la droga en las rupturas simples y continuar la replicación ocurren rupturas dobles del DNA. La citotocixidad también depende de la síntesis del DNA y la desregulación irreversible de ciclinas, kinasas y fosfotasas reguladoras del ciclo celular. El topotecán para actuar debe ser activado a forma lactona y la hidrólisis necesaria es pH dependiente. El irinotecán es activo a través de su metabolito SN-38 que es 100 veces más citotóxico que la droga original.

Farmacocinética

La administración oral del topotecán da variabilidad en su biodisponibilidad y se absorbe alrededor del 10% de la dosis. La absorción del irinotecán es más baja, debido a que es menos soluble en agua. Ambas drogas se distribuyen extensamente en los tejidos, el irinotecán sufre conversión por la enzima carboxilesterasa (en el hígado) a su metabolito activo SN-38, se liga a las proteínas plasmáticas en un 98%. El topotecán solo se une a las proteínas en un 20 a 50% y penetra en el LCR en un 29 a 42% en infusiones continuas de 24 a 72 horas respectivamente, siendo promisorio para tumores del SNC. La ruta de eliminación del topotecán es renal en el 50 a 65% y en menor cuantía por vía biliar, con una vida media de 2 a 3 horas. El SN-38 es glucoronado y pierde su actividad, pero es excretado en su mayor parte por la bilis, la eliminación renal es minoritaria (lia 20%) y la vida media es de 6 horas.

Interacciones con otras drogas

Las interacciones del irinotecán no se han estudiado extensamente.

1. Severa mielotoxicidad ocurre cuando se usan conjuntamente CDDP y topotecán.
2. El uso concomitante de topotecán y factores estimulantes de colonias de granulocitos prolonga la neutropenia.
3. La administración simultánea de inhibidores de la topoisomerasa I y II presenta antagonismo, mientras que el uso secuencial puede aumentar sus efectos antitumorales, (está en estudio).
4. El empleo de irinotecán y radioterapia, así corno otros antineoplásicos, incrementa su toxicidad general.
5. Administrar irinotecán y proclorperacina en el mismo día produce akatisia.

TABLA 104-I
Antimetabolitos

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIONES
Metotrexate	Rheumatex, folex, mexate metotrexate	Fco.- Amp. 50, 100, 200 y 500 mg Tab. 2.5 mg
Raltitrexate	Tomudex	Fco.- Amp. 2 mg
Trimetrexate	Neutrexin	Fco.- Amp. 25 mg
5-Fluorouracilo	Fluorouracilo Adrucil	Fco. Amp. 250 y 500 mg
Citarabina	CytosarU , Citarabina	Fco.- Amp. 100, 200 y 1000 mg
Azacitidina	Mylosar	Fco. Amp.
Gemcitabina	Gemzar	Fco.- Amp. 200 y 1000 mg
6-Mercaptopurina	Purinethol , Mercaptopurina	Tab. 10 mg y 50 mg Fco.Amp. 500 mg
6-Thioguanina	Tabloid, Tioguanina	Tab. 40 mg Fco. Amp. 75 mg
Fludarabina	Fludara	Fco. Amp. 50 mg
Cladribine	Leustatin	Fco. Amp. 10 mg
Hidroxyurea	Hydrea	Cáp. 500 mg
L-Asparaginasa	Elspar, Oncospar	Fco. Amp. 3750 y 10000 UI.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICA: mielosupresión severa (neutropenia y leucopenia), incluso con neutropenia febril y sepsis. El topotecán tiene el nadir a los 11 días y dura 1 semana; en cambio, el irinotecán da nadir a los 21 días. También se presenta plaquetopenia y anemia.

GASTROINTESTINAL: la diarrea puede ser intensa con irinotecán dentro de las primeras 24 horas y más tardíamente entre 3 a 11 días, debido a la eliminación biliar del SN-38. Debe tratarse con loperamida. Náusea y vómito moderados, anorexia, baja de peso, estomatitis, constipación y dolor abdominal.

CARDIOPULMONAR: hipotensión ortostática, vasodilatación. El irinotecán produce tos, infección respiratoria, rinitis, un síndrome pulmonar (disnea, fiebre y patrón reticulonodular en la RX). El topotecán ocasionalmente provoca disnea.

MISCELÁNEOS: alopecia, diaforesis, rash, reacciones alérgicas, cefalea, artralgia, dolor, astenia. El topotecán da fiebre y fatiga y el irinotecán incremento de la fosfatasa alcalina, transaminasas e hiperglicemia.

Usos, dosis y administración

Topotecán

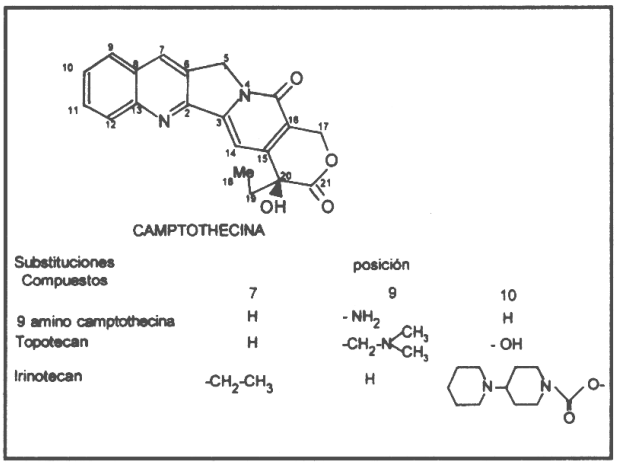
En carcinoma de ovario metastásico, luego de falla a quimioterapia previa, la dosis es de 1.5 a 2 mg/m2/d. IV en 30 minutos por 5 días cada 21 días por 4 ciclos con respuesta entre 12 y 14% y duración de 24 semanas.

Se ha utilizado en cáncer de pulmón de células pequeñas con respuesta del 18% y duración de 6 semanas. Además, en síndromes mielodisplásicos y glioblastomas con un 12% de respuesta.

Irinotecán

En carcinoma de colon y recto se considera también como tratamiento de elección tanto en adyuvaneia como en avanzados o recidivantes, siempre junto con el 5-fluoruracilo y leucovorina. La dosis como monodroga es de 125 mg/m2/d. IV en 30 minutos semanales por 4 semanas y dos semanas de descanso.

En combinación con 5fluorouracil y leucovorin en el esquema FOLFIRI la dosis es 180 mg/m2, cada 2 semanas y generalmente son 8 ciclos de dos sesiones cada ciclo.



104.5 Inhibidores de topoisomerasa I.

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA II PODOFILOTOXINAS

Su origen se remonta al extracto de la mandragora (podophillum peltatum), usado por nativos del himalaya y americanos como catártico y antihelmíntico. En 1942 la podofilina logró curaciones del condiloma acuminado.

ETOPÓSIDO (VP-16) Y TENOPÓSIDO (VM-26)

Son derivados semisintéticos de la podofilotoxina. Las fórmulas químicas de ambos compuestos son iguales (Fig. 104.6) excepto por la variación del grupo thenylidene por el grupo ethilidene en el azúcar glueopiranoside del tenopósido y etopósido respectivamente.

Efectos farmacológicos

La acción farmacológica se basa en el bloqueo de la topoisomerasa II, produciendo religamiento del DNA unido por la topoisomerasa II e induciendo la ruptura de eslabones proteicos, estas rupturas son reversibles al retirarse el fármaco; también son DNA intercaladores que insertan un grupo planar moety entre dos pares de bases adyacentes en el DNA duplicado. Estas drogas producen rupturas dobles del DNA y su máxima acción ocurre en la fase G2 y S del ciclo celular, probablemente por el decreciente contenido de topoisomerasa II en el resto de células. Otro mecanismo de acción es la formación de radicales libres con consecuente citotoxicidad. La adición del grupo fosfato al etopósido en el anillo E le permite mayor solubilidad en agua, por lo que puede se administrado oralmente; el fosfato de etopósido, dentro de la célula, es convertido endógenamente a etopósido.

Farmacocinética

Luego de la administración IV el etopósido se liga a las proteínas plasmáticas, su aclaramiento es en dos fases una que dura 90 minutos y la vida media final tiene un rango de 3 a 11 horas. Aproximadamente la tercera parte de la dosis se excreta sin cambios por la orina y el 2% por la bilis. El mayor metabolito urinario es un ácido hidroxi obtenido luego de la apertura del anillo lactona; otros metabolitos son aglyconetoposide y glucoronide-etoposide conjugados, los cuales están presentes en pequeñas cantidades y no poseen actividad antineoplásica significativa. El VP-16 se absorbe adecuadamente por vía oral, su pico se alcanza de 1 a 4 horas, su absorción no se afecta con los alimentos y es de un 50%. Penetra pobremente el LCR, apenas el 5% de una dosis mayor de 400 mg/m2.

El tenoposide se liga mejor a las proteínas del plasma, su aclaramiento es bi ó trifásico con una vida media final de 6 a 8 horas y se metaboliza más que el VP-16. La eliminación sin cambios por la orina es del 10 al 20%, la penetración al LCR también es limitada.

Interacción con otras drogas

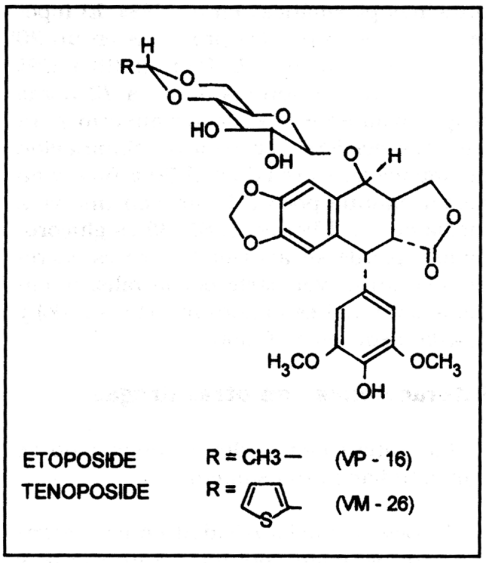
1. Muestra sinergismo con el cisplatino y también con ciclofosfamida, vincristina AraC y 5FU.
2. La administración simultánea de inhibidores de la topoisomerasa tipo I y II muestra antagonismo pero su uso secuencial puede ser aditivo.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICO: la mielosupresión es la dosis limitante, el nadir de granulocitos ocurre entre 7 y 14 días, el de plaquetas entre los 9 y 16 días y la recuperación ocurre hacia los 20 días. La toxicidad medular no es acumulativa.

GASTROINTESTINAL: náusea y vómito de leve a moderados. La mucositis es dosis limitante. Además anorexia, diarrea, constipación, dolor abdominal, sabor metálico y a altas dosis hepatoxicidad y acidosis metabólica. Administrando por vía oral la toxicidad gastrointestinal es mayor.

CARDIACA: infarto miocárdico y falla cardíaca congestiva en pacientes con cardiopatía preexistente. Hipotensión no relacionada a efectos alérgicos, debida a administración rápida.



104.6 Inhibidores de topoisomerasa II.

NEUROLÓGICA: la neuropatía periférica es rara, pero la neuropatía previa por vincristina puede ser incrementada.

MISCELÁNEOS: broncoespasmo, alopecia, rash, prurito, síndrome de Stevens-Johnson. Hipersensibilidad e incluso reacciones anafilácticas.

Usos, dosis y administración

VP-16

Cáncer testicular: como monodroga la respuesta es del 35%, pero en esquema multidroga el PEB da respuestas completas del 83%, incluso en enfermedad metastásica. La dosis es de 130 mg/nf/d. IV en una hora por 3 días.

Cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas: como agente simple presenta respuesta del 30 a 35% y en regímenes que contengan cisplatino como primera línea de tratamiento, EP, con dosis entre 80 a 130 mg/m2/d. IV por 3 días cada 21 días, la respuesta global de 60 a 80% para células pequeñas y alrededor del 50% para células no pequeñas con sobrevida media promedio menor a un año. Oralmente el VP-16 se usa a 50 mg/d. por 21 días.

Linfomas no Hodgkin recidivantes respuestas objetivas sobre el 40%, régimen Vanderbilt dosis de 400 mg/m2/d. IV por 3 días cada 28 días reportan respuestas completas del 85%, con sobrevida a 29 meses de 65%. También se usa en enfermedad de Hodgkin de histología desfavorable.

Carcinoma metastásico primario desconocido: junto con cisplatino, sobre todo en tumores indiferenciados, adenocarcinomas o neuroendocrinos, en dosis de 100 a 130 mg/m2/d. IV por 3 a 5 días, la respuesta va desde 22% hasta 73%, la sobrevida también es variable y para indiferenciados se reporta a 10 años el 16% de pacientes libres de enfermedad.

VM-26

Leucemia linfoblástica aguda: en niños como un agente de segunda línea se aplican dosis de 100 mg/m2/d. IV en una hora, semanal o bisemanal o 20 a 60 mg/m2/d por 5 días en combinación con Ara-C.

Cáncer de pulmón de pequeñas células con metástasis cerebrales 80 o 90 mg/m2/d. IV por 5 días como monodroga.

En enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, respuestas del 30%.

AGENTES ANTIBIÓTICOS

Antraciclinas

- Doxorubicina
- Daunorubicina
- Idarubicina
- Epirubicina

Antracenediona

- Mitoxantrona

OTROS

- Bleomicina
- Dactinomicina

ANTRACICLINAS

El uso de estos agentes antibióticos es muy extenso en quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas desde la década de los sesenta. Están constituidas por un pigmento aglicona, un amino azúcar (daunosamine) y una cadena lateral. El anillo planar de semiquinona facilita la intercalación dentro del DNA entre dos pares de bases, obteniéndose rupturas simples y dobles de su cadena, siendo esto un evento clave para la acción de las antraciclinas. (Fig. 104.7).

Efectos farmacológicos

Daunorrubicina y doxorubicina provienen del grupo streptomyces especies y entre ellas se diferen-

cian por el cambio en la orientación de la cadena (ketol versus ketona), la estereoquímica del azúcar adherido y la presencia o ausencia lateral de un grupo metoxi sobre la estructura del anillo (fig. 104.8). Las antraciclinas de segunda generación (idarrubicina y epirrubicina) son sintéticas y fueron creadas para evitar la toxicidad cardíaca y mejorar la actividad antitumoral. Existen compuestos liposomales de doxorrubicina y daühorrubieina que tienen la ventaja de ser más liposolubles, disminuyen la toxicidad al administrarse en dosis más bajas y poseen mayor efecto terapéutico al alcanzar elevada concentración y largo tiempo de acción.

El mecanismo de acción más aceptado es su interferencia con la topoisomerasa II en regiones transcripcionalmertte activas provocando rupturas de la cadena; por otro lado, estabilizan los complejos topoisomerasa-DNA, manteniéndose en forma permanente estas rupturas, a través del proceso de intercalación dentro del DNA. Las antraciclinas generan radicales libres intermedios relacionados con la reducción química de la droga y el hierro intracelular, produciendo peróxido de hidrógeno y radicales hidroxi, los cuales causan daño oxidativo dé las proteínas celulares. Además se describe peroxidación de la membrana celular y lípidos mitocondriales, una acción citotóxica en la superficie celular e inhibición de la síntesis de glutation.

Farmacocinética

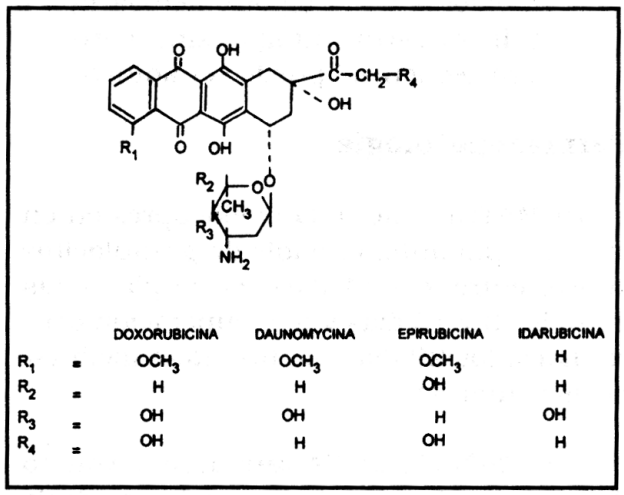
Las antraciclinas se administran únicamente por vía intravenosa debido a su acción vesicante; solo la idarrubicina, que tiene mayor liposolubilidad, se puede ingerir y a pesar de su absorción errática es posible obtener altas concentraciones del metabolito activo idarrubicinol. La distribución es rápida en los tejidos periféricos, proporcional a la concentración de DNA existente en las células. La unión con albúmina no es importante y generalmente no entran al LCR, excepto la idarrubicina que alcanza concentraciones del 1 a 13% de la dosis. El metabolismo se realiza en el hígado gracias a ubiquitous aldoketoreductasas, tranformándolas en daunorrubicinol, doxorrubicinol, epirrübicinol e idarrubicinol al reducir la ketona en el carbón 13 a derivados lSS-hidídro, La daunorrubicina e idarrubicina son más rápidamente metabolizadas. La epirrubicina es conjugada a ácido glucorónico y debido a esta conversión presenta menor mielotoxicidad y cardiotoxicidad; los metabolitos no tienen actividad antitumoral excepto el idarrubicinol. La excreción primaria es por vía biliar alrededor del 40 a 50% y por el riñon apenas el 4 a 5% de la dosificación en un lapso de 5 días. La disminución de la dosis ante falla hepática sigue siendo controversial, pero en forma conservadora se reduce la doxorrubicina en un 50% con bilirrubina de 1.5 a 3 mg/dL o apenas se administra el 25% de la dosis si la bilirrubina es mayor de 3 mg/dL;

Farmacopatología

Las células de médula ósea son rápidamente afectadas y representa la toxicidad aguda dosis limitante de las antraciclinas, primariamente se afectan los neutrófilos, la mielodepresión se instaura a los 7 días y el efecto máximo se aprecia del día 10 a 14 de la administración, la recuperación es completa entre los días 21 a 28.

La mucosa aerodigestiva debido a su rápida proliferación se afecta intensamente; hay náusea y vómito moderados 1 ó 2 horas después del tratamiento, diarrea, mücositis y artorexia 5 a 7 días luego. La cardiotoxicidad aguda es rara y se presenta cort cambios electrocardiográficos inespecíficos, puede incluir pericarditis-miocarditis y falla cardíaca congestiva. La toxicidad cardíaca crónica está relacionada con todas las antraciclinas y depende de la dosis acumulativa (doxorrubicina 550 mg/m2, da toxicidad en el 7% de pacientes, la daunorrubicina 550 mg/m2, la idarrubicina 290 mg/m2, la epirrubicina 700 mg/m2). Es necesario monitorizar al paciente con electrocardiograma, ecocardiograma y angiocardiografía radionuclear para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y suspender el tratamiento ante cambios en las pruebas.

La etiología probable es por formación de radicales libres; se utiliza el **dexrasoxane** como antagonista, sin disminuir la eficacia antitumoral de



104.7 Estructura química de las antraciclinas.

la doxorrubicina, su mecanismo de acción puede ser por barrido o prevención en la formación de radicales libres. La extravasación de las drogas producen necrosis tisular. Otras toxicidades son: hiperpigmentación, rubor facial, anafilaxia, alergias y conjuntivitis con excesivo lagrimeo.

DOXORUBICINA

Es la droga más ampliamente usada del grupo como antitumoral generalmente en combinación con otros fármacos. Tiene una vida media inicial alfa de 0.6 horas y β de 16.7 horas, los metabolitos presentan vida media alfa de 3,3 horas y β de 31.7 horas.

Interacción con otras drogas:

1. Con ciclosporina puede inducir a coma o convulsiones.
2. El fenobarbital incrementa su eliminación y disminuye su eficacia.
3. La estreptozotocina inhibe el metabolismo hepático de la doxorrubicina.
4. Vacunas de virus vivos en pacientes tratados pueden desarrollar la enfermedad.
5. Junto a la ciclofosfamida incrementa la frecuencia de cistitis hemorrágica.
6. Con la 6 mercaptopurina aumenta la toxicidad hepática.
7. La radioterapia en mediastino incrementa la toxicidad cardíaca y hematológica.

La dosis acumulativa para producir cardiotoxicidad baja a 400 mg/m2.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Leucemia linfoblástica aguda del adulto, régimen MRC UK, remisiones completas del 84%; en el niño, el régimen BFM 86, da remisión completas del 71%.
2. Linfoma no Hodgkin de grado intermedio de malignidad y de alto grado. En la mayoría de esquemas de quimioterapia se obtienen respuestas completas entre 53 a 86% de pacientes, con sobrevida a los 3 años entre 51 a 70%.
3. Enfermedad de Hodgkin, esquema ABVD, da respuesta del 82% y sobrevida a los 5 años del 73%.
4. Cáncer de mama, como tratamiento adyuvante, esquema CAF y AC. Este último produce 62% de sobrevida libre de enfermedad en pacientes operadas.
5. Cáncer de pulmón de células pequeñas estadio limitado, esquema ACE, respuesta global en un 70 a 80% de pacientes con respuestas completas del 40%.
6. En osteosarcoma, tratamiento adyuvante, régimen T 10, 66% de pacientes libres de enfermedad a 2 años.
7. Sarcoma de tejidos blandos, como adyuvante y tumores germinales de testículo y ovario. Actualmente poco utilizados.

Intento paliativo

1. Recidivas de leucemias agudas, múltiples esquemas que contienen doxorrubicina.
2. Mieloma múltiple, esquema VAD y C-VAMP, respuestas objetivas del 74%.
3. Cáncer de vejiga, esquema M-VAC, respuestas completas entre el 24 y 36%
4. Cáncer de mama avanzado, esquema CAF, da respuesta del 49 a 64%.
5. Sarcomas metastásicos, mesotelioma, tumor carcinoide, tumores de cabeza y cuello, hígado, pulmón, páncreas, estómago y tiroides.

La dosis es de 50 a 75 mg/m2/d. IV cada 21 a 28 días en los diferentes esquemas de quimioterapia o dosis de 25 a 30 mg/m2/d. IV por 2 ó 3 días consecutivos cada 3 ó 4 semanas. Tiene estabilidad por 8 horas. La doxorrubicina liposomal se usa en dosis de 20 mg/m2/d. IV cada 3 semanas.

DAUNORUBICINA

Fue la primera antraciclina utilizada, la falta de un grupo hidroxil la hace menos polar y más soluble que la doxorubicina, su aplicación generalmente es en enfermedades hematológicas. La dosis acumulativa limitante para producir cardiotoxicidad es de 550 mg/m2. La interacción con otras drogas es similar a la doxorubicina.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Leucemia linfoblástica aguda, régimen MRC-UK, respuesta completa del 84%.
2. Leucemia mielocítica aguda, régimen DAT, remisiones del 50 a 60%.
3. Linfomas no Hodgkin.

Intento paliativo

1. Recidiva de leucemias linfoblástica y mielocítica agudas, en varios esquemas. Está indicada en eritroleucemia.
2. Síndromes mielodisplásicos.
3. Sarcoma de Ewing, esquema VAC, sobrevida en el 55 a 70% de pacientes.
4. Tumor de Wilms y recidiva de linfomas.

La medicación se debe aplicar cada 4 semanas pues la toxicidad hematológica tarda en recuperarse con un nadir entre los 14 a 21 días y recuperación entre 21 a 28 días. La dosis es de 45 mg/m2/d. IV por 3 días sobre todo en leucemias. La Daunorubicina liposomal se utiliza en dosis de 40 mg/m2/d. IV cada 2 semanas.

EPIRUBICINA

Es un estereoisómero sintético de la doxorubicina, difiere únicamente en la orientación del grupo 4'-hidroxil del azúcar amino; tiene el mismo espectro antitumoral que la doxorubicina pero produce menor toxicidad aguda y por lo tanto se aplica en dosis más altas pues la toxicidad cardíaca se presenta sobre los 700 mg/m2. Es metabolizada conjuntamente con ácido glucorónico y algunos metabolitos son activos; la vida media tiene dos fases: la a dura 0.6 horas y la (3 40 horas. La excreción es mayoritariamente por vía biliar. La toxicidad limitante es la mucositis. La interacción con otros fármacos es igual aquella de la doxorubicina.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Se utiliza en leucemias agudas, en varios esquemas con respuesta similar a la doxorubicina.
2. Cáncer de mama, esquema FEC, con sobrevida similar a CAF o junto a taxanos.
3. Cáncer de pulmón de células pequeñas limitado, esquema CEV.
4. Sarcomas de tejidos blandos, tratamiento adyuvante, esquema MEI, 68% de pacientes vivos sin recidiva a los 21 meses.

Intento paliativo

1. Cáncer gástrico, esquema ECF, 71% de respuesta, 12% de respuesta completa, con sobrevida del 30% y 10% a 1 y 2 años respectivamente.
2. Cáncer de cabeza y cuello, tratamiento neoadyuvante, respuesta completa en enfermedad metastásica del 20% y enfermedad localmente avanzada del 66%.
3. Mesotelioma como monodroga y en esquema EC da respuesta del 30% con sobrevida de 14 meses.
4. Cáncer de ovario, esquema TPE, con respuesta objetiva del 88% y respuesta completa del 76%.
5. Adenocarcinoma de endometrio, esquema TPE, respuesta del 87% con respuesta completa del 38%.

La dosis de la epirrubicina en los diferentes esquemas fluctúa entre 75 a 90 mg/m2/d. IV cada 21 días o puede dividirse la dosis en dos días de administración.

IDARUBICINA

Producto sintético, estereoisómero de la daunorubicina, tiene menor cardiotoxicidad que esta. Produce incremento en el tiempo y concentración de rupturas del DNA. Las células expuestas a otras antraciclinas e incluso resistentes a la doxorubicina pueden ser sensibles a la idarrubicina. Al administrarse vía oral, su metabolito idarrubicinol desarrolla actividad antitumoral y logra altas concentraciones por el efecto de primer paso en el hígado. La unión a la albúmina es mayor que las otras antraciclinas (97%) y penetra al LCR entre el 1 y 13% de la dosis. La vida media es de 6 a 9.4 horas y administrado por vía oral esta se incrementa (14 a 35 horas). Es excretado por la bilis en su mayor porcentaje y por la orina se elimina sólo el 15% del fármaco. Tiene incompatibilidad con la heparina, produciendo precipitación; las otras interacciones farmacológicas son similares a la doxorubicina.

Usos, dosis y administración

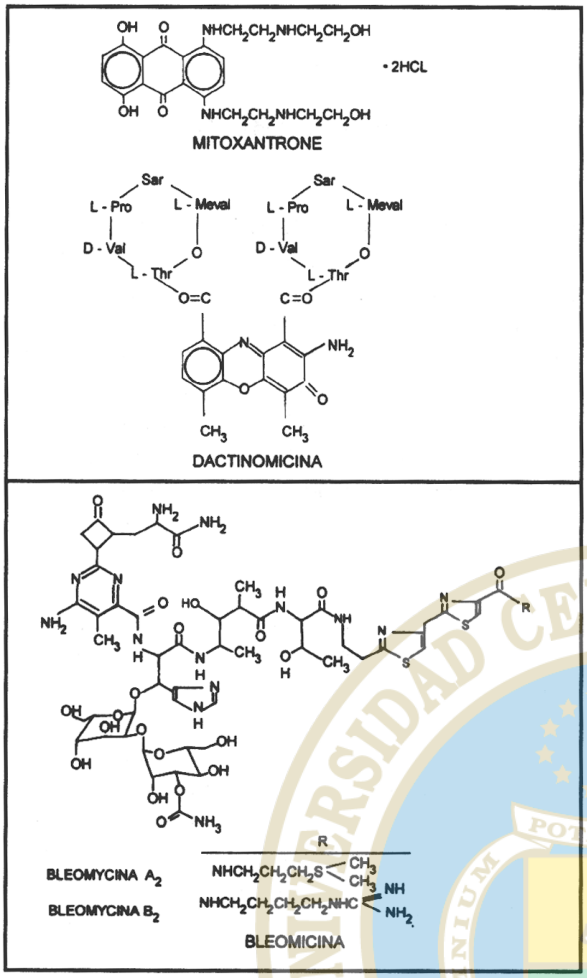
Intento curativo

1. Leucemia mielocítica aguda, régimen BF-12, respuesta completa del 79%.

Intento paliativo

1. Recidiva de leucemias varios esquemas poliquimioterápicos.
2. Cáncer de mama y linfomas no Hodgkin.

La dosis es de 12 mg/m2/d. IV por 3 días cada 3 semanas. Por vía oral ésta es de 45 mg/m2/d. por 3



104.8 Fórmulas de varias moléculas antitumorales.

días cada 28 días, da respuestas de hasta el 37% en tumores previamente tratados con otras antraciclinas.

MITOXANTRONA

Derivado sintético de la antracenodiona, carece del azúcar moety de las antraciclinas pero retiene la estructura del anillo planar policíclico aromático (fig. 104.8) que permite la intercalación en el DNA; tiene gran afinidad sobre las regiones ricas en bases pares de G-C y por esta razón no produce radicales libres de quinona, disminuyendo su capacidad cardiotóxica. Actúa inhibiendo las topoisomerasas para obtener rupturas de la cadena del DNA. Los efectos citotóxicos son ciclo específicos en células en fase Gl y G2. El mitoxantrone se distribuye rápidamente en la sangre y los tejidos, obteniéndose altas concentraciones en bazo, corazón y médula ósea; se liga a las proteínas plasmáticas en el 78% de la dosis; la vida media promedio es de 5.8 horas y su metabolismo es a nivel hepático, para luego ser eliminado por vía biliar en un 25%, la vía renal excreta sólo el 11% sin alteraciones. Presenta interacciones con otras drogas de manera similar a la doxorubicina, a más de sinergismo con la citarabina. La mielotoxicidad es la dosis limitante del mitoxantrone, la cardiotoxicidad es menor que doxorubicina y la toxicidad en otros órganos es similar.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Leucemias: mielocítica aguda, promielocítica aguda, monocítica aguda y eritroide aguda, en varios esquemas. En leucemia mielocítica aguda, el régimen MCR-AML-12 ó 10 da remisión completa en el 85% de pacientes.

2. Leucemia linfoblástica aguda, en esquemas multidroga MTZ-AraC.

Intento paliativo

1. Tratamiento en cáncer de próstata refractario.
2. Linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin recidivantes.
3. Sarcomas de partes blandas, esquema MMM, 53% de respuesta objetiva en enfermedad metastásica.

La dosis del mitoxantrone es de 12 mg/m2/d. IV días 1 a 3 en combinación con citarabina para leucemia mielocítica aguda. En otros tumores se utilizan 12 mg/m2/d. IV por un solo día cada 21 días.

BLEOMICINA

Las bleomicinas constituyen un grupo de polipéptidos antibióticos extraídos del strepthomyces verticillus, clínicamente se utiliza la bleomicina A2. Produce rupturas simples de las bandas del DNA, que resultan al formarse radicales libres por el complejo bleomicina-Fe(II) intercalado entre las cadenas opuestas de DNA. Las células son sensibles a la bleomicina en fase G2 y M del ciclo celular y las que no están en ciclo celular incluso pueden ser más sensibles a su acción.

15 U/I del fármaco por vía IV dan concentraciones en plasma entre 1 a 10 mU/mL, la vida media plasmática es de 3 horas. Es tomada por la célula e inactivada lentamente por la aminohidrolasa, esta enzima tiene niveles bajos en pulmón y piel, de ahí su alta toxicidad en estos órganos. Aproximadamente las 2/3 partes son excretadas por los riñones, siendo alterada por otras drogas nefrotóxicas. Por vía IM se obtiene la tercera parte de concentración que por vía IV e intracavitariamente la concentración es muy alta,

como 10 a 22 veces y se absorbe a la circulación el 45% de la dosis.

La toxicidad frecuente es hipersensibilidad con urticaria, edema periorbital y espasmo bronquial. La dosis limitante es la fibrosis pulmonar, presente en el 10% de casos que reciben sobre los 400 mg/m2 de bleomicina, cursa con rales, roncus, frote pleural, disminución de la capacidad pulmonar y disnea. La resolución de la sintomatología, al suspender la bleomicina, puede tomar varios meses pero si progresa es fatal. Otras toxicidades son: mielodepresión moderada, fiebre en 20 a 50%, hiperpigmentación, eritema, alopecia, accidentes cerebro vasculares y hasta infarto miocárdico. La interacción con otras drogas es similar a la doxorubicina.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Enfermedad de Hodgkin, esquema ABVD, respuesta completa en el 82% y en el régimen Stanford V la sobrevida global a 3 años es del 96%.
2. Tumores germinales de testículo y ovario, el esquema PEB, respuesta completa en el 83% de pacientes.

Intento paliativo

1. Intracavitario en pleura, pericardio y peritoneo.
2. Linfomas no Hodgkin de células pequeñas.
3. Cáncer de cabeza y cuello, esquema BEC 66% de respuesta objetiva con 20% de respuesta completa.

La dosis IV es de 10 a 20 UI/m2/d. IV semanal por 12 semanas. La aplicación intracavitaria es en dosis de 30 a 60 UI, se deja el fármaco por 24 horas y luego se drena.

DACTINOMICINA

Fue el primer antibiótico usado clínicamente como antitumoral. Se obtiene del streptomyces parvulus, de color amarillento, su fórmula (fig. 104.8), es idéntica a dos pequeños polipéptidos cíclicos, contiene la fenoxazona planar (cromóforo) que le permite intercalarse entre dos pares de bases del DNA con preferencia por la guanina, resultando en bloqueo funcional del RNA polimerasa y por ende de la transcripción del DNA. Luego de administrado el fármaco alcanza concentraciones altas en médula ósea, células tumorales, glándula submaxilar, hígado y riñón; se liga extensamente a las proteínas plasmáticas con una vida media de 36 horas y es excretado en gran porcentaje por la vía biliofecal, siendo la eliminación renal menor al 10%. La interacción con otros medicamentos es asimilable a doxorrubicina, pero interfiere la determinación sanguínea de los niveles de antibióticos, además junto con anestésicos incrementa la toxicidad hepática.

En cuanto a toxicidad, la mielosupresión es la dosis limitante con un nadir entre los 14 y 21 días que se recupera entre los días 21 a 28, afectando plaquetas y leucocitos. La anemia generalmente es tardía: náusea y vómito pueden ser severos hasta 20 horas luego de administrarse; la mucositis al 5 a 7 día; diarrea, úlceras gastrointestinales y hepatoxicidad. Además: hiperpigmentación, acné, alopecia, anafilaxia, hipocalcemia, fatiga, letargia y fiebre ocasionales.

Usos, dosis y administración

Intento curativo

1. Tumor de Wilms, esquema VACD, 68% libre de enfermedad a 5 años cuando es localizado en hueso.
   Rabdomiosarcoma y otros sarcomas de partes blandas, como tratamiento adyuvante el esquema VACD.
3. Sarcoma de Ewing, el esquema VACD + IE, Cy(V)ADIC.
4. Osteosarcoma, tratamiento adyuvante, esquema TIO da el 66% libre de enfermedad a dos años.
5. Coriocarcinoma, el esquema EMACO con 80% de respuesta completa.

Intento paliativo

1. Recidiva de leucemias agudas, en esquema con multidrogas.
2. Metástasis de sarcomas de tejidos blandos.
3. Osteosarcoma recidivante, sarcoma de Kaposi, cáncer de vejiga y testículo recurrente.

La dosis de la dactinomicina es de 15 ug/Kg o 400 a 600 ug/mVd, IV máximo por 5 días.

AGENTES ANTIMICROTÚBULOS

Los microtúbulos son parte integrante del citoesqueleto celular, indispensables para la formación y funcionamiento del huso mitótico. Son cilindros de

13 protofilamentos ordenados longitudinalmente, ubicados uno al lado del otro, cada uno constituido por dímeros de tubulina a y b; existen 6 isotipos similares de ambas tubulinas cada uno codificado en un gen diferente, con localización y función distintas. El ensamblaje de la tubulina requiere dos moléculas de trifosfato de guanosina (GTP) y cuando una molécula se une fuertemente a la tubulina a, la tubulina b intercambia rápidamente GTP por difosfato de guanosina (GDP) libre. El GTP es necesario sólo en el crecimiento final de microtúbulos.

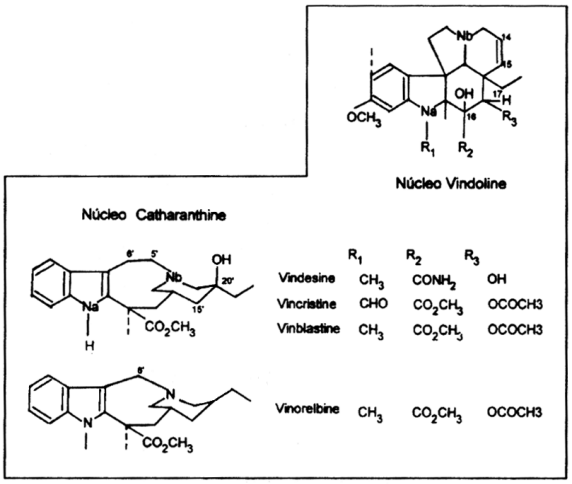
Los agentes antimicrotúbulo son dos tipos de fármacos: alcaloides de la vinca y taxanos, que detienen la división celular en metafase (principal acción) por rompimiento de los microtúbulos, sobre todo del huso mitótico, además alteraciones en la quimiotaxis, el citoesqueleto y membrana celular, función secretora, transporte intracelular, fijación y reconocimiento de receptores.

ALCALOIDES DE LA VINCA

Son alcaloides naturales o semisintéticos procedentes de la planta pervinca (Vinca rosea Linn). Muchos derivados han sido estudiados desde finales de los años 50s y sólo cuatro han tenido aplicación clínica como antineoplásicos: vincristina (VCR), vinblastina (VBL), vindesina (VDS) y vinorelbina (VRL). Son moléculas diméricas asimétricas compuestas por dos unidades multianilladas: el núcleo vindolina, un dihidroindol y, la otra el núcleo de catarantina, un indol; unidos por un puente carbono-carbono (fig. 104.9). Los compuestos primarios VCR y VBL son idénticos excepto porque el primero posee un grupo formyl y el segundo el grupo metyl en el núcleo de vindolina, VRL y VDS son derivados semisintéticos de la VBL.

Efectos farmacológicos

La tubulina es el sitio de unión de los alcaloides de la vinca, generando ruptura de los microtúbulos especialmente los del huso mitótico lo cual produce bloqueo de la mitosis en metafase tanto en células tumorales como normales. Se han identificado dos sitios de ligadura, uno de alta afinidad y otro de baja afinidad, siendo diferentes los sitios de unión de aquellos de la colchicina, taxanos, podofilotoxinas y GTP. Los de alta afinidad están en las terminaciones de los microtúbulos, requieren concentraciones efectivas bajas del fármaco y son responsables de la polimerización de la tubulina; mientras que los sitios de baja afinidad están ubicados en la pared de los microtúbulos, se encargan del desenrrollamiento y formación espiral de los microtúbulos.



104.9 Drogas antimicrotúbulos

La ausencia del huso mitótico dispersa los cromosomas en el citoplasma o forma grupos anómalos, impidiendo su separación correcta dando muerte celular. Además, los alcaloides de la vinca pueden alterar la estructura y función de las membranas lipídicas por su propiedad hidrofóbica ocasionando ruptura celular. La acción sobre la tubulina en los diferentes tejidos depende de cofactores como las proteínas asociadas a microtúbulos, diferente permeabilidad y retención en los tejidos, formación y estabilidad de complejos alcaloides de la vinca-tubulina y concentración variable de GTP. La vinblastina tiene mayor retención celular que los otros alcaloides por su diferente liposolubilidad.

Farmacocinética

La absorción oral de VCR y VBL es imprevisible por lo que no se utiliza, la VRL se absorbe en un 30% de la dosis. Luego de administrarse IV en bolus se obtienen concentraciones de 100 a 500 nM, muestran un patrón trifásico de eliminación plasmática. En la fase A con duración de apenas 5 minutos se unen a las proteínas plasmáticas en un 48% y a elementos sanguíneos, especialmente a las plaquetas que tienen altas concentraciones de tubulina, la liberación de esta unión primaria es lenta y representa la fase B que dura entre 50 a 160 minutos. La vida media terminal ocurre entre 20 a 85 horas (VDS es la de más corta vida media terminal 20 a 24 horas). Penetra pobremente al LCR con una concentración 30 veces menor que la sanguínea. El metabolismo es a nivel hepático y para VBL y VDS por intermedio del citocromo P450 excretándose por la vía biliar sobre el 80% (40% son metabolitos), la vía renal representa el 15% de eliminación y sin cambios.

Interacciones con otras drogas

1. La L-Asparaginasa debe ser administrada 12 a 24 horas luego de alcaloides de la vinca, pues reduce el metabolismo hepático sobre todo de VCR y aumenta la toxicidad.
2. Incrementa la concentración intracelular del metotrexate y bloquea su salida de las células, con concentraciones mínimas de alcaloides sobre todo VCR y VBL.
3. Disminuyen la entrada a la célula de epipodofilotoxinas, dando menor citotoxicidad.
4. La concentración sanguínea de fenitoína es disminuida entre 24 horas a diez días luego del tratamiento con VCR y VBL, provocando crisis convulsivas.
5. Disminuyen la biodisponibilidad de la digoxina.
6. La eritromicina y otros bloqueadores del P450 aminoran el metabolismo de los alcaloides de la vinca, incrementando su toxicidad.
7. La VBL antes de bleomicina aumentan sus efectos, pero se ha descrito síndrome de Raynaud.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICA: la granulocitopenia es la dosis limitante para VBL, VDS y VRL con un nadir entre 5 a 10 días y recuperación a los 7 a 14 días. La VCR se tolera mejor y su nadir ocurre a los 10-14 días. Se presenta anemia y trombocitopenia variables.

GASTROINTESTINAL: constipación, dolor abdominal, íleo paralítico, anorexia, náusea y vómito moderados, diarrea, sangrado digestivo y la VCR provoca necrosis intestinal y hasta perforación.

RENAL: retención urinaria, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La VRL cistitis hemorrágica y la VCR disuria y polaquiuria.

PULMONAR: crisis de broncoespasmo minutos u horas después de la aplicación, esta reacción es más frecuente al administrarse con mitomycina C. También disnea progresiva con terapia crónica.

CARDIACA: hipotensión o hipertensión, dolor torácico, incluso infarto miocárdico, presentación rara en esquemas multidroga irradiados en mediastino.

NEUROLÓGICA: es dosis limitante para la VCR y en menor porcentaje para la VDS, primero ocurre daño sensorial y parestesias, dolor neurítico, debilidad motora, reflejos tendinosos disminuidos, pie caído, dificultad en la marcha, ataxia y parálisis. En pares craneales dolor mandibular, faríngeo, de glándula parótida; ceguera cortical y atrofia óptica; dolor óseo, mialgias. En niños, convulsiones y hasta coma. La toxicidad de VBL, VRL es menor.

MISCELÁNEOS: fiebre, cefalea, fatiga, alopecia, rash, necrosis con extravasación, hipersensibilidad y anafilaxia, amenorrea y azoospermia.

La administración intratecal de estas drogas es MORTAL.

Usos, dosis y administración

Vincristina

1. Leucemia linfoblástica aguda en niños y adultos como parte de los regímenes más utilizados: BFM, MRC-UK con remisiones completas entre el 71 a 84% de pacientes.
2. Enfermedad de Hodgkin, esquema MOPP, respuesta completa del 67% con sobrevida global del 66% a 5 años. Régimen Stanford V
3. Linfoma no Hodgkin, esquemas CHOP, CVP, MACOP-B, ProMACE/CytaBOM, COMLA, mBACOD, COP/BLAM, respuestas completas entre el 53 a 86% y con sobrevida a 3 años del 51 a 70%.
4. Mieloma múltiple, esquemas VAD y M2, respuestas objetivas del 74%.
5. En neoplasias infantiles: tumor de Wilms, esquema VAC, sobrevida libre de enfermedad a 4 años es alrededor del 80%. Sarcoma de Ewing, esquema VACD, sobrevida libre de enfermedad a 5 años es del 68%. Rabdomiosarcoma, esquema VAC, sobrevida libre de enfermedad a 3 años 69%. En estos tumores la quimioterapia se acompaña de radioterapia.
6. Se utiliza en cáncer de pulmón de células pequeñas en esquemas multidroga.

La dosis de VCR en adultos es de 1.4 mg/m2/d. IV en bolus de un minuto en la mayoría de esquemas de quimioterapia y como dosis máxima 2 mg total. Generalmente se aplica cada semana. En niños la dosis puede ser de 2 mg/m2/d. La administración en infusión continua permite usar dosis menores con mejores resultados y la dosis puede ser 0.25 a 0.5 mg/m2/d. en infusión continua por 5 días. La administración intratecal de VCR es invariablemente MORTAL.

Vinblastina

1. Enfermedad de Hodgkin, esquema ABVD o ChlVPP con sobrevida libre de recidiva a 10 años del 71%.
2. Linfoma linfocítico, nodular y difuso y linfoma Hodkin, Histiocytosis X.
3. Cáncer testicular, el esquema PVB da 67% de respuestas completas; VAB-6 en noseminomas a el 83% de respuestas completas y en seminomas 86%.
4. Cáncer pulmonar de células no-pequeñas, esquema MVP, con respuestas globales del 32 a 52% y sobrevida media de 8 a 10 meses.
5. Cáncer de vejiga, esquema M-VAC, respuestas completas globales del 72%.
6. Se utiliza VBL en cáncer de cabeza y cuello en coriorcarcinoma, en sarcoma de Kaposi y micosis fungoides. En cáncer de mama para rescate luego de falla a taxanos.

La dosis habitual de VBL en la mayoría de esquemas es de 6 a 8 mg/m2/d. IV en ciclos de cada 2 ó 3 semanas. En el cáncer de vejiga se usa 3 mg/m2/d. IV Se administra en bolus de 1 minuto. En infusión continua pierde la eficacia sobre el 10% de la dosis. La administración IT es MORTAL.

Vindesina

1. Cáncer pulmonar de no-pequeñas células en el esquema MVindP da respuesta global del 46% con sobrevida promedio de 9 meses.

2. Cáncer de cabeza estadios III y IV, esquema M-VEC, respuesta global del 75% con 35% de respuesta completa y 16 meses de duración promedio.

3. Cáncer de vejiga y cuello, esquema neoadyuvante CVFL, respuesta global del 52% con 15% de respuesta completa.

La dosis de la VDS es de 2 a 4 mg/m2/d. IV semanal o bisemanal en los distintos esquemas de quimioterapia, además se utiliza en infusión continua de 24 horas 1 a 2 mg/m2/d, durante 1,2o hasta 5 días cada 3 o 4 semanas.

Vinorelbine

1. Cáncer avanzado de mama, con respuesta completa del 21% y global del 74%, luego se falla a esquemas de primera línea.
2. Cáncer de pulmón de células no-pequeñas, esquema VC, respuesta global del 33 % con sobrevida de 11 meses.

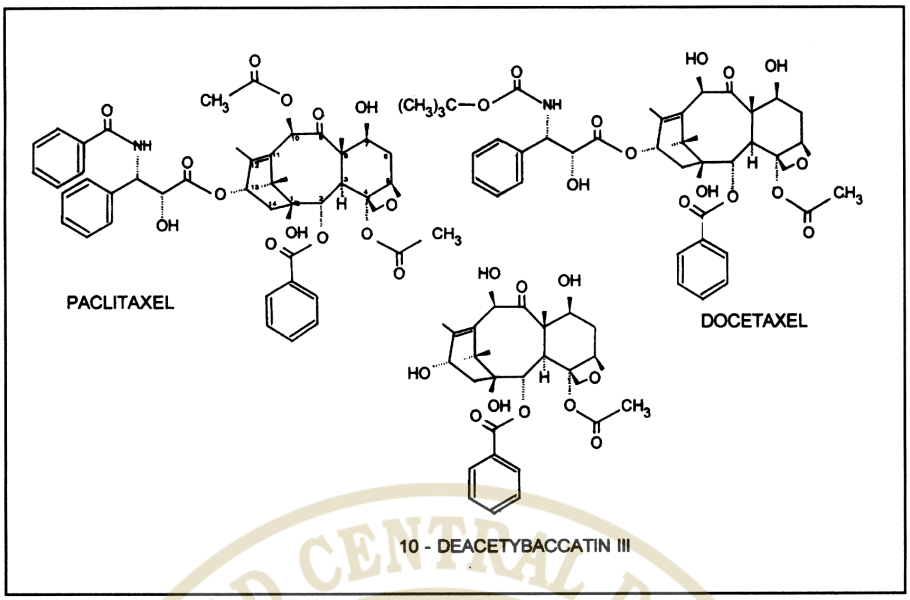
La VRL se utiliza en dosis de 25 a 30 mg/m2/d. IV en 20 minutos semanalmente, ya sea solo o en esquemas combinados. Dosis orales de 80 a 100 mg/m2 se dan cada semana y se toleran muy bien pero no se han aprobado.

TAXANOS

Este grupo de agentes interfiere con los microtúbulos por diferente mecanismo que los alcaloides de la vinca. Su investigación arranca en 1963 y luego de 30 años de estudios tienen aplicación clínica en cáncer de ovario, mama y pulmón. El **paclitaxel** al inicio fue obtenido por extracción y purificación del árbol tejo americano Taxus brevifolia. Actualmente, igual que el **docetaxel**, es derivado semisintético del 10 deacetilbaccatin III el cual es un taxano precursor inactivo del tejo europeo Taxus baccata-L. Los taxanos son esteres complejos compuestos por un sistema de anillos de taxano de 15 miembros vinculados a un éster cambiado de lado y adherido en C-13 del anillo (fig. 104.10), esto es esencial para la actividad antitumoral. Ambas drogas se diferencian en la substitución del anillo taxano de la posición C-10 y en el cambio de lado en el éster adherido en C-13.

Efectos farmacológicos

Los taxanos se ligan preferiblemente a los microtúbulos antes que a los dímeros de tubulina, más específicamente al aminoácido terminal N 31 de la subunidad de la tubulina B, alterando su dinámica y evitando su despolimerización, en presencia o no de factores tales como GTP, MAPs e incluso después del tratamiento con calcio o bajas temperaturas. La estabilización de los microtúbulos inhibe la organización dinámica normal de la red de microtúbulos esencial para la interfase y funciones celulares mitóticas. Este efecto lo realizan en células en todas las fases del ciclo celular y en células en mitosis inducen una alineación o empaquetamiento anormal de los microtúbulos por varias partes de la célula, así como también forman múltiples esteres de microtúbulos durante la mitosis. Los taxanos inhiben la proliferación celular mediante un bloqueo mitótico sostenido entre metafase y anafase. El docetaxel se ensambla mejor a los microtúbulos y es más potente in vitro, pero su toxicidad en concentraciones iguales es mucho mayor por lo que generalmente se utiliza menor dosis. También se ha observado que pueden inducir la muerte celular programada.



104.10 Estructura química de táxanos.

Farmacocinética

Paclitaxel.- Luego de la administración IV alcanza concentraciones de 0.6 a 13 uM, dependiendo de la dosis, se liga a las proteínas en un 94 a 97.5% y se distribuye rápidamente en los tejidos incluyendo líquido ascítico, pero no llega al LCR; en el plasma tiene un aclaramiento bifásico: el a que ocurre en 0.34 horas y el b con una vida media de 4.9 horas. Es metabolizado en el hígado por el sistema citocromo P450, su mayor metabolito es 6a-hidroxipaclitaxel, siendo eliminado por la bilis, apenas el 5 a 10 % es excretado sin cambios por la orina.

Docetaxel.- La concentración de 3.6 ug/ml se obtiene con 100 mg/m2, en el plasma se liga a las proteínas en un 94% principalmente a la glucoproteína acida al, albúmina y lipoproteínas. Se distribuye en todos los tejidos excepto en CNS. Con dosis de más de 85 mg/m2 presenta un aclaramiento trifásico con una vida media a, b y 1 de 4 minutos, 36 minutos y 11.1 horas respectivamente, es metabolizado en el hígado y eliminado en las heces, de manera similar al paclitaxel.

Interacciones con otras drogas

1. Aumento de la neurotoxicidad al administrarse junto a cisplatino, además se incrementa la toxicidad hematológica probablemente por interferencia de cisplatino en el metabolismo de paclitaxel al administrarse antes.
2. El ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los taxanos, al igual que otras drogas que interfieren con el sistema citocromo P450, pero a las dosis habituales este efecto es mínimo.
3. La fenitoína y el fenobarbital pueden acelerar el metabolismo de los taxanos.
4. Con doxorubicina da mayor toxicidad cuando se administra paclitaxel antes en infusión de 24 horas, esto no se ha demostrado claramente en la infusión de 3 horas, y la administración de doxorrubicina previa incrementa respuestas y cardiotoxicidad.
5. Incrementan los efectos citotóxicos de la radioterapia.

Farmacopatología

HEMATOLÓGICA: la mielosupresión es la dosis limitante, el nadir es a los 8 y 11 días para docetaxel y paclitaxel respectivamente, además trombocitopenia y anemia variables. Puede ocurrir neutropenia febril.

GASTROINTESTINAL: náusea y vomito moderados, mucositis, diarrea y sangrado intestinal. Elevación de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina.

CARDIOPULMONAR: hipotensión asociada a hipersensibilidad, arritmia, taquicardia y hasta fibrilación auricular. Rara vez falla y taponamiento cardíacos. A nivel pulmonar, disnea.

RENAL: el docetaxel provoca retención de fluidos con edema generalizado y tercer espacio con derrames pleural, pericárdico y ascitis, se presenta en un 10 a 15% de pacientes.

NEUROLÓGICA: es más importante con el paclitaxel, la neuropatía periférica se presenta en el 62 %, debilidad, dolor de manos y pies, dificultad para movimientos finos y al caminar, disminución de reflejos tendinosos. Los taxanos producen además mialgia, artralgia, astenia.

HIPERSENSIBILIDAD: ocurre en un porcentaje alto durante los primeros minutos de la administración, por lo que se usa corticoides para prevenirla. Disnea, broncoespasmo, hipotensión, angioedema, urticaria, anafilaxis y puede ocurrir muerte.

MISCELÁNEOS: alopecia, eritema, rash, flebitis.

Usos, dosis y administración

Los usos y dosis de los taxanos se encuentran en estudio hasta encontrar las mejores aplicaciones clínicas, pero el paclitaxel tiene trabajos más adelantados.

Paclitaxel

1. Es el tratamiento de elección en el cáncer de ovario en cualquier estado de la enfermedad. Se utiliza o Paclitaxel-Carboplatino en el esquema PacliT-cisplatino da respuesta alrededor del 70% con sobrevida libre de enfermedad de 14 meses en avanzados. El esquema carboplatino-paclitaxol en cáncer de ovario previamente tratado recidivante proporciona una respuesta del 41%. Como monodroga da respuestas entre 18 a 30%.
2. En el cáncer de seno se ha convertido en tratamiento de primera elección ya sea como terapia adyuvante usado en forma secuencial luego del esquema AC (adriamicina-ciclofosfamida) por doce semanas aplicado en forma semanal y a la dosis de 80 mg/m2; esta misma forma de administración es muy utilizada por su baja toxicidad en enfermedad recurrente pero únicamente como monoterapia y por tiempo indefinido hasta toxicidad inaceptable.
3. Cáncer de pulmón de no-pequeñas células primera línea el esquema carboP-pacliT, respuestas entre el 60 a 75 % y sobrevida a un año del 60%. La respuesta como monodroga es 21 a 24 %.
4. El paclitaxel también se utiliza para el tratamiento de Sarcoma de kaposi avanzado y refractario a antraciclina liposomal. Otros usos incluyen tumores de cabeza y cuello, cáncer de endometrio, angiosarcoma y tumores de primario desconocido.

La dosis del paclitaxel varía según el esquema utilizado y es de 135 o 175 mg/m2/d IV en infusión continua de 3 horas cada 3 semanas. En el cáncer pulmonar la dosis usada es de 225 mg/m2/d IV en 3 horas. Por las reacciones de hipersensibilidad es necesario administrar antes del paclitaxel difenhidramina, cimetidina y dexa-metasona.

Docetaxel

1. El docetaxel en combinación con doxorubicina o epirubicina o ciclofosfamida (esquemas TAC) es el tratamiento de primera línea en cáncer de mama como terapia adyuvante y mostró ser superior al clásico esquema CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluoruracilo) usado durantye mucos años. Tanto en sobrevida global como en sobrevida libre de enfermedad. La dosis usada es de 75 mg / m2 de docetaxel, aplicado con las otras drogas cada 21 dias

2. En el cáncer pulmonar de no pequeñas células es primera línea de tratamiento en combinación con cisplatino o carboplatino, pero como monoterapia en tumor refractario al platino, la respuesta global promedio del 32.5%, el esquema CDDP-DoceT da respuesta alrededor del 62%.

En cáncer de ovario los resultados indican respuesta del 62% para el esquema CDDP-DoceT.

Cáncer de próstata hormonorefractario, el docetaxel es también primera línea de tratamiento, de igual manera es tratamiento de primera línea en el cáncer de estómago combinado con 5-fluoruracilo y cisplatino.

La dosis como monodroga es de 60 a 100 mg/m2/d. IV en infusión de 1 hora cada 3 semanas y se debe premedicar dexametasona para evitar la hipersensibilidad. En la mayoría de esquemas combinados la dosis es similar.

TABLA 104-II
Productos naturales

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIONES
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA I		
Topotecan Irinotecan	Hycamtin Camptosar*	4 mg Fco.-Amp 100 mg
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA II		
Etoposide Tenoposide	Vepesid*, Etoposide* Vumon	Fco.-Amp 100 mg Cáp. 50 mg Fco.-Amp 50 mg
ANTRACICLINAS		
Doxorrubicina Daunorrubicina Epirrubicina Idarrubicina Mitoxantrone	Adriamycin*, Adriblastina*, Doxorrubicina,*. Cerubidine Farmorubicina* Idamycin Novantrone *	Fco. 10, 20, 50, 100 y 200 mg Fco.-Amp. 20 mg Fco.-Amp. 10 y 50 mg Fco.Amp. 5 y 10 mg Fco. 20 mg
OTROS DERIVADOS ANTIBIOTICOS		
Bleomicina Dactinomicina	Blenoxane * Bleomicina * Cosmegen	Amp. 15 UI Fco. Amp. 500 ug.
DERIVADOS DE LA VINCA		
Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Velban *, Vinblastina Oncovin *, Vincristina * Navelbine	Fco.Amp. 10 mg Fco.-Amp. 1, 2 y 5 mg Fco. 10 y 50 mg
TAXANOS		
Paclitaxel Docetaxel	Taxol Taxotere	Fco.Amp. 30 mg Fco.-Amp. 20 y 80 mg

* De venta en el Ecuador.

ABREVIATURAS

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina dacarbazine.

ACVD: doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisolona. AC: ciclofosfamida, doxorubicina.

ACE: ciclofosfamida, doxorubicina, etoposide.

BEC: bleomicina, epirubicina, cisplatino.

CABOPP: ciclofosfamida, doxorubicina, VCR, Bleomicina, prednisona, procarbazina.

CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5fluorouracilo.

CEV: ciclofosfamida, epirubicina, etoposide.

CHIVPP: clorambucil, vinblastina, procarbazina, prednisolona.

CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5fluorouracilo.

COMLA: ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, leucovorin.

COPBLAM: Vincristina, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona, procarbazina.

CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona.

CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona.

Cy(V)ADIC: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, carmustina.

CVFL: cisplatino, vindesina, 5fluorouracilo, leucovorina.

DAT: Daunorrubicina, citarabina, thioguanina.

DHAP: cisplatino, dexametasona, citarabina.

EC: ciclofosfamida, epirrubicina.

ECF: epirubicina, cisplatino, 5fluorouracilo.

EMACO: etoposide, metotrexato, actinomicina, ciclofosfamida, vincristina. ESHAP: etoposide, cisplatino, citarabina, prednisolona.

FAM: 5fluorouracilo, doxorubicina, mitomicina.

FAMTx: 5fluorouracilo, leucovorina, doxorrubicina, metotrexato.

FEC: 5fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida.

HEAVD: doxorrubicina, asparaginasa, VCR, dexametasona, ciclofosfamida, MTX,

mercaptopurina. HUMMP: hidroxiurea, etoposide, metotrexate, mercaptopurina.
IPE: ifosfamida, etoposide, cisplatino.
L6: citarabina, thioguanina.
mBACOD: MTX, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, leucovorina.
MACOP-B: metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, bleomicina.
MEI: mesna, epirubicina, ifosfamida.
MMM: mitomicina, metotrexate, mitoxantrone.
MOPP: mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina, prednisona.
MVAC: metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, cisplatino.
MVEC: metotrexate, vindesina, epirubicina, ciclofosfamida.
MVP: mitomicina, vinblastina, cisplatino.

REFERENCIAS QUE SE RECOMIENDAN

ABELOFF, M, ARMITAGE, J., LICHTER, A., NIEDERHUBER, J. Clinical Oncology. (First Edition). Churchill Livingstone, New York, 1995.

DANCEY JE, CHEn HX. Strategies for optimizing combinations of molecular targeted anticancer agents. Nat Rev Drug Discov 5:649, 2006.

DE VITA, V., HELLMAN, S., ROSEMBERG, S., Cáncer principies and practice of Oncology, 5ta edition, Cap. 19 Lippincontt. Philadelphia, 1997.

KIRKWOOD, J., LOTZE, M., y YASKO J. Current Cáncer Therapeutics. (Second Edition), Churchill Livingstone, New York, 1996.

KOBAYASHI, K., and RATAIN M, Orally Administered Cáncer Chemotherapeutic Agents. Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, 1996.

LUO J, et al. Principles of cancer therapy: oncogene and non- oncogene addiction. Cell 136:823, 2009.

McGUIRE, W., ROWINSKY, E., Paclitaxel in Cáncer Treatment. Marcel Dekker, New York, 1995.

PERRY, M., Prográm/proceedings American Society of Clinical Oncology, Volume 16. Prism Productions, Westerville, Ohio, 1997.

SCHILSKY, S., Principies of antineoplastic development and pharmacology. Marcel Dekker, New York, 1996.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

Abacavir, 1134
Abarelix, 543
Abaxon, ver alprazolam
Abciximab, 318, 868
Abelcet, ver anfotericina B
Abilify, ver aripiprasol
Abonex, ver interferon beta.
Absorción, 21
    Cinética de la, 50
    Clínica de la, 30
    Fracción de, 50
Acalasia, 412
Acamprosato, 736
Acarbosa, 601, 604
Acasia, 676
Acción, 72
    Estabilizadora de membrana, 239
    Simpaticomimética intrínseca, 240
Acebritolol, 238.
Acebutolol, 237, 244
Abstinencia, síndrome,
Aceclofenaco, 526
Aceite de castor, 423
    De ricino, 423
    Mineral, 426
Aceon, ver perindoprilo
Acetaminofeno, 529
Acetanilida, 529
Acetazolamida, 258, 339, 392
Acetil salicilato de lisina, 526
Acetilcisteína, 381, 531
Acetilcolina, 191, 251, 689
Acetilcolinesterasa, 189
Acetilmetadol, 750
Acetofenazina, 814
Acetohexamida, 601, 604
Aciclovir, 1119
Acido (s):
    Aminocaproico, 883
    acético, 511, 1178
    acetilsalicílico, 511
    acromélico, 694
    ajulínico, 805
    aminobenzoico, 677
    ascórbico, 669, 882
    benzoico, 679, 1178

bórico, 677, 1177
clavulánico, 1065
etacrínico, 392,394
fénico, 678
fólico, 890
iopanoico, 587
láctico, 1177
lisérgico, 232
micofenólico, 501
nalidíxico, 1099
nicotínico, 677, 913
nítrico, 678
oxolínico, 1099
pantoténico, 668
paraminosalicílico, 1149
pipemídico, 1099
piromídico, 1099
propiónico, 521
retinoico, 652
salicílico, 678, 679
tiaprofénico, 526
tranexámico, 883
tricloroacètico, 678
trópico, 262
yodoalfiónico, 953
yopanico, 952

zoledrónico, 593
Acidosis, 939
Metabólica, 939
Respiratoria, 942
Aciphex, ver rabeprazol
Acitretina, 652
Aclasta, 593
Acomplia, ver rimonabant
Acostumbramiento, 77
Acremisol, ver miconazol
Acrivastina, 467
Acrobronquiol, 385
Acrogésico, ver dextropropoxifeno
Activación constitutiva, 69
Activase, ver alteplase
Actividad intrínseca, 68
Actonel, 593
Actos, ver pioglitazona
Actrapid, ver insulina
Acupril, ver quinapril
Adalat, ver nifedipina
Adalimumab, 492
Adapaleno, 652
Adefovir, 1120
Adenililciclasa, 64
Adenosina, 177, 301
Adicción, 77
Adipost, 227
Adrenalina,175, 214, 363
Adrenoceptores, 181
Adrenocorticotropina, 554
Adriamicyn, ver doxorrubicina
Adriblastina,
Adsorbentes, 677
Adumbran, ver oxazepam
Aerobit, ver flunisolide
Aerosoles, 129
Afinidad, 68
Afrin, 223
Agatoxina, 61
Agenerase, ver amprenavir
Agonista, 68
Indirecto, 68
Inverso, 68
Agua oxigeneada, 97
AINE, 511,
Akineton, ver biperideno
Alacepril, 332
Albego, ver camazepam
Albendazol, 993
Albúmina, 932
Albuterol, ver salbutamol
Alcalosis, 942
Alclometasona, 682
Alcobon ver flucitosina
Alcohol, 731,1170
etílico, 1170
isopropílico, 1170
Alcopar, ver befenio
Alcuronio, 863
Aldactone, ver espironolactona
Aldehidos, 1170
Aldesleuquina, 486
Aldomet, ver alfametildopa
Aldoquin, ver hidroquinona
Aldosterona, 563
Aldrin, 1007
Alendronato, 593
Aleudrin, 219

Alfametildopa, 248, 342
Alfaprodina, 757
Alfenta, ver alfentanilo
Alfentanilo, 727,758
Alferon-N , 493
Alfuzosina, 230, 344
Algafán, ver dextropropoxifeno
Alginato de sodio, 676
Alilestrenol, 619
Alinia, ver nitazoxanida,
Aliskiren, 355
Alkeran, ver melfalan
Allegra, ver fexofenadina
Alloferin, ver alcuronio
Almidones, 913
Almitrina, 707
Almorexant, 698
Almotriptán, 207
Aloe, 423
Alopurinol, 899
Aloxi, 210
Alprazolam, 846
Alprenolol, 244
Alprostadilo, 453
Alquitrán mineral, 678
Alreumun, ver ketoprofeno
Altase, 332
Altal, ver roxatidina
Altavax, ver retapamulin
Alteplase, 873,883
Alupent, ver metaproterenol
Amantadina, 782, 1121
Amaryl, ver glimepirida
Ambenomio, 254
Ambien, ver zolpiden
Ambilar, ver niridazol
AmBisome, ver anfotericina liposómica
Ambramicina, ver tetraciclina
Ambroxol, 383
Amcinocida, 682
Amerge, 207
Americaina, ver benzocaina
Ameride, 397
Amicar, ver ácido aminocaproico
Amidato, ver etomidato
Amidona, 758
Amifloxacina, 1099
Amikacina, 1069
Amikin, ver amikacina
Amilina, 605
Amilorida, 339, 393, 397
Aminocidina, 981
Aminofilina, 367,706
Aminoglucósidos, 1028,
Aminoglutetimide, 569, 617, 625
Aminopenicilinas, 1040
Aminopiridina, 61
Aminopirina, 532
Amiodarona, 289, 296
Amitriptilina, 133
Amlodipina, 90, 310, 314, 347
Amobarbital, 741
Amodiaquina, 971
Amonio, 952
Amoxapina, 828
Amoxicilina,406, 1040
Amoxil, 1044
Ampakina, 694
Amphocil, 981
Amphotec, ver anfotericina B
Ampibex, ver ampicilina
Ampicilina,56, 1040
Ampiclox, ver amoxicilina
Amprenavir, 1135
Amytal, ver amobarbital
Anabol, ver metadriol
Anadrol, ver oximetalona
Anafranil, ver clomipramina
Anakinra, 517
Analgésicos:
opiáceos,
antipiréticos,
antiinflamatorios,
Anandamida, 698, 804
Anastrozol, 617, 625
Anatensol, 517
Anautin, ver dimenhidrinato
Anavar, ver oxandolona
Andriol, ver metandriol
Androcur, ver ciproterona
Andrógenos, 643
Android, ver metiltestosterona
Anestésicos:
barbitúricos, 719
generales, 263709
no volátiles,

no barbitúricos,
locales,
volátiles,
Anfetamina, 193, 226, 701
Anfotericina B, 88, 980, 1108
Angina, 305
Angiomax, ver bivaluridin
Angioten, 305
Angiotensina, 323, 326
Anidulafungina, 1109
Anileridina, 757
Anixtra, ver fondaparinur
Ankilotofis, ver piperazina
Anorex, 227
Anoréxicos, 226
Anovlar, 633
Ansietil, ver ketazolam
Ansiolíticos ,839
Ansiopaz, ver clorazepato
Antabus, ver disulfirán
Antagonismo, 69, 72
Antazolina, 467
Antepepsin, 407
Antiácidos, 407
Antiacneicos, 684
Antianginosos, 305
Antiarrítmicos, 281
Antiasmáticos, 361
Antibiograma, 1014
Antibiótico, 1013
Anticoagulantes orales, 872
Anticolinérgicos, 261
Anticolinesterásicos, 254
Anticuerpos antidigoxina, 278
Antidepresivos tricíclicos, 828
Antidiarreicos, 416
Antieméticos, 413
Antiepilépticos, 765
Antiestrógenos, 622
Antigotosos, 895
Antihipertensivos, 335
Antihelmínticos, 991
Antihistamínicos, 465
Antiinfecciosos, 1011
Antiinflamatorios, 505
Antileprosos, 1153
Antimaláricos, 965
Antimicóticos, 1107
Antimicrobiano, 1013
Antimoniales, 978
Antimuscarínicos, 261
Antineoplásicos, 1181
Antiparkinsonianos, 781
Antipirina,41, 51, 90
Antiplaquetarios, 865
Antirretrovirales, 1127
Antisépticos, 1169
Antisicóticos, 807
Antitranspirantes, 677
Antitusígenos, 376
Antiulcerosos, 266
Antivirales, 1117
Antraciclinas, 1212
Antraquinona, 424
Anturan, ver sulfinpirazona
Anxon, ver ketazolam
Anzemet, 210
Ansiopaz, ver clorazepato
Aotal, ver acamprosato
Apazona, 453
Apidra, 598
Apomorfina, 198
Apósito, 124
Apraclonidina, 230
Aprepitant, 210
Apronax, ver naproxeno
Aprotinina, 884
Aprovel, ver irbesartán
Aptin, ver alprenolol
Aptivus, ver trepramavir
Aquatag, 396
Arachidonoilglicerol, 698, 884
Aralen, ver cloroquina
Arcoxia, ver etoricoxib
Argatroban, 873
Aricept, ver donepecilo
Arimidex, ver anastrozol
Aripiprasol, 819
Aromasin, ver exemestano
Arotinoides, 652
Arritmias, 285
Artacaina, 852
Artane, ver trihexifenidili
Arteméter, 971
Artemisinina, 971
Artemotil, 967

Arteoptic, 244
Artesunato, 971
Artrichine, ver colchicina
.Asawin, 320
Asenapina, 819
Asma, 361
Aspart, 598
Aspartame, 607
Aspartato, 692
Aspirina, 37,317,511, 515, 866
Astemizol, 466
Astrafer, ver dextriferron
Astringentes, 677
Atacand, 333
Atamestano, 617
Atarax, ver hidroxicina
Atazanavir, 1135
Atebrina, ver quinacrina
Atenolol, 237, 244, 289, 296, 315, 342
Ateplaz, ver clopidogrel
Ateroesclerosis, 903
Atexaquina, 488
Atgam, 498
Ativan, ver lorazepam
pamezol, 198
Atorvastatina, 913,919
Atosiban, 432
Atovaquone, 973, 988
Atracurio, 863
Atropa belladona, 261
Atropina, 102, 267, 265, 289, 302
Augmentin,1066
Auranofin, 529
Aurorix, ver moclobemida
Aurotioglucosa, 529
Aurotiomalato, 528.
Autorreceptor, 69
Automatismo, 282, 286
Avandía, ver rosiglitazona
Avelox, ver moxifloxacina
Aventil, ver nortriptilina,
Aviant, ver dexloratadina
Avlosulfon, ver dapsona
Avodart, 649
Axert, ver almotriptan
Axid, ver nizatidina
Azacitidina, 1205
Azatioprina, 419, 494, 498
Azilet, ver razagilina
Azelastina, 900
Azilsartán, 356
Azimilida, 303
Azitromicina, 90, 974, 1087
Azlin, ver azlocilina
Azlocilina, 1040
Azomyr, ver desloratadina
Aztreonam, 1061
Azubromaron, ver benzbromarona
Azufre, 1005
Azulfidine, ver sulfasalazina.

B

Bacampicilina, 1040
Bacampicin, ver bacampicilina
Baclofeno, 790
Bactericida, 1013
Bacteriostático ,1013
Bactrim, ver cotrimoxazol
Bambuterol, 364
Banzel, 776
Baralgina, ver dipirona
Barbitúricos, 741
Bario, 61, 951
Basiliximab, 494
Batrachotoxina, 167
Baycuten, 569
Baygon, 1007
Baypen, 1045
Baypress, 314
Beclometasona, 369
Beconase, ver beclometasona
Befenio, 1002
Befloxatona, 832
Belara, 633
Belladona, 261
Benadryl, ver difenhidramina
Benazepril, 3322, 351
Benciclano, 224
Bencidamina, 526
Bencilpenicilinas, 1040
Bendamustina, 1190
Bendroflumetiazida, 396
Benfotiamina, 661

Benemid, ver probenecid
Benoquin, ver monobenzona
Benoval, 633
Benityn, 758
Benserazida, 191, 783
Bentil, 265
Benzatropina, 787
Benzbromarona, 898
Benzestrol, 615
Benzetonio, 1174
Benzexol, 267
Benzimidazoles, 992
Benznidazol, 983
Benzoato de bencilo, 681, 1006
Benzocaína, 857
Benzodiazepinas, 840
Benzoila peróxido, 684
Benzopirinio, 254
Benzotiazepinas, 310
Benzotiazida, 396
Benzotropina, 267, 782
Berotec, ver fenoterol
Betabloqueadores, 237, 315
Betacaroteno, 677
Beta-histina,465
Betalactamasas, 1029
Betalactámicos, 1027
Betaloc, 342
Betametasona, 563, 569, 682
Betanecol, 251, 255
Betapase, 244
Betapresin, 244
Betaserc, ver betahistina
Betaxolol, 193, 244, 258
Betcard, 244
Betnovate, ver metasona
Betoptic, 244, 258
Bezafibrato, 913
Bezalip, ver bezafibrato
Biarison, ver procuazona
Bicnu, ver carmustina
Bifenabid, ver probucol
Bifonazol, 1111
Bifosfonatos, 592
Biguanidas, 601
Bilarcil, ver metrifonato
Biltricide, ver praziquantel
Bimatoprost, 258, 453
Binotal, ver ampicilina.
Bioclate, 882
Biodisponibilidad, 26
Bioequivalente, 27
Bioinequivalente, 27
Biopenem, 1042
Biotransformación, 35
Biperideno, 782
Bisacodilo, 424
Bismuto:
  Sales de, 406
  Subsalicilato, 406,416, 418
Bisolvon, 385
Bisoprolol, 244, 342
Bitolterol,223, 364
Bitroflex, ver lofexidina
Bivaluridin, 873
Bladuril, 267
Blaston, ver cinitaprida
Blenosane, ver bleomicina
Bleomicina, 1216
Blocadren, ver timolol
Blopress, ver candesartan
Blox, ver candesartan
Bloqueadores beta, 237
Bloqueadores de neuronas adrenérgicas, 247
Bonviva, 293
Bortezomib, 1191
Botox, 790
Bradicinina, 473, 509
Bradikinina, 473
Bravelle, 557
Brevital, ver metohexital
Bremazocina, 749
Brethine, ver terbutalina
Bretilio, 193, 248
Breviblac, 244
Brevital, ver metohexital
Brexicam, ver piroxicamo
Bristaciclina, ver tetraciclina
Bristacin, ver rolitetraciclina
Bristaflam, ver aceclofenaco
Bristamox, ver amoxilina
Brofaromina, 832
Bromazepam, 846
Bromdifenhidramina, 467
Bromexina, 383
Bromocriptina, 235, 544,782,788

Bromoprida, 414
Bromperidol, 818
Broncotusil, 385
Brotizolam, 445
Broxolam, 385
Bryrel, ver piperazina
Bucindolol, 238
Budesonide, 370
Bufenina, 224
Buflomedil, 224
Bumadizona, 521, 534
Bumetan, 394
Bumetanida, 337, 393, 394
Bunazosina, 230
Bungarotoxina, 191
Bupivacaína, 857
Buprenorfina, 750
Buprenox, ver buprenorfina
Bupropion, 835
Buscapina, 532
Buspirona, 205, 845
Busulfano, 1191
Butambeno, 857
Butenafina, 1114
Butesin, ver butambeno
Butilacetanilida, 1007
Butorfanol, 750
Butoxamina, 193, 937
Bystolic, 244
Byetta, ver exenatide.

C

Cabergolina, 199, 545, 788
Cabudy, ver fluoximestrona
Cafeina, 39, 90, 704
Calamina, 678
Calan, 314
Calcio, 585, 949
Calcioantagonistas, 299, 310, 347
Calciocarbimida, 736
Calcitonina, 588
Calicreína, 473
Calidina, 474
Calmaxid, 402
Caltoson, 381
Camazepam, 846
Campral, ver acamprosato
Camptosar, ver irinotecan
Camptotecin, 1209
Canakinurnab, 527
Canales iónicos, 58, 282, 881
Cancidas, ver campofungina
Candesartán, 353
Canesten, ver clotrimazol
Caolin pectina, 418
Capastat, ver capreomicina
Capoten, 332
Capreomicina, 1149
Capsaicina, 697
Càpsula, 127
Captopril, 56,332, 351
Carafate, ver sucralfato
Carbachol, 191, 193,251
Carbamatos, 1007
Carbamazepina, 90, 771
Carbamicina, 1087
Carbamazinas, 992, 995
Carbapenémicos, 1061, 1064
Carbaril, 259
Carbenicilina, 1040
Carbenoxolona, 408
Carbidopa, 783
Carbimazol, 580
Carbocaína, ver mepivacaina
Carbomida, 671
Carboprost, 433, 453
Carboximetilcelulosa, 676
Carboximetilcisteína, 382
Carbuterol, 223
Cardene, 314
Cardilate, 309
Cardioquinol, ver quinidina
Cardovar, 233
Cardrase, 392
Cardura, ver doxazosina
Carisoprodol, 790
Carmustina, 1192
Carotenoides, 652
Carteolol, 237, 244
Carumonam, 1061
Carvedil, 344
Carvedilol, 244, 342

Cáscara sagrada, 425
Caspofungina, 1109, 1113
Cataflam, 526
Cataplasma, 135
Catapresan, 343
Catecolaminas, 214
Cáusticos, 678
Cebion, ver ácido ascórbico
Ceclor, ver cefaclor
Cedax, ver ceftibuten
CeeNu, ver lomustina
Cefacidal, ver cefaloxina
Cefaclor, 1050
Cefadin, ver cefalexina
Cefadroxilo, 1050
Cefadyl, ver cefapirina
Cefalexina, 1050
Cefaloglicina, 1050
Cefaloridina, 1050
Cefalosporinas, 1049
Cefalotina, 88, 1050
Cefamandol, 1050
Cefapirina, 1050
Cefatricina, 1050
Cefazedona, 1050
Cefazolina, 1050
Cefdinir, 1051
Cefditoren, 1051
Cefepime, 1051
Cefixima, 1051
Cefizox, ver ceftizoxima
Cefmenoxima, 1051
Cefmetazol, 1050
Cefminox, 1050
Cefobid, ver cefoperazona
Cefodizima, 1050
Cefonicida, 1050
Cefoperazona, 1051
Ceforanida, 1050
Cefotan, ver cefotetan
Cefotaxima, 1051
Cefoxitina, 1050
Cefpiramida, 1051
Cefpiroma, 1051
Cefpodoxima, 1051
Cefprozil, 1050
Cefradina, 1050
Cefrom, ver cefpiroma
Cefroxadina, 1050
Ceftarolina, 1051
Ceftazidima, 1051
Ceftibuteno, 1051
Ceftizoxima, 1051
Ceftriaxona, 1051
Cefuroxima, 1050
Celebrex, ver celecoxib
Celecoxib, 90, 517, 524
Celestoderm, ver betametasona
Celestone, ver betametasona
Celexa, ver citalopran
Celiprolol, 244
Celmoleuquina, 1277
Células NK484
Cellcept, 498
Celtium, ver citalopran
Cemix, ver cefmenoxima
Ceramida, 804
Cerazette, ver desogestrel
Cerepar, 588
Certicam, ver everolimo
Cerubidine, ver daunorubicina
Cervagem, 433
Cervidil, ver dinoprostona
Cerviprost, ver dinoprostona
Cesamet, ver nabilona
Cetalconio, 1174
Cetamide, ver sulfacetamida
Cetapril, 332
Cetilpiridinio, bromuro, 1074
Cetirizina, 467
Cetodesogestrol, 639
Cetólidos, 1092
Cetromicina, 1092
Cetrorelix, 543
Champús, 133
Charribdotoxina, 61, 167
Chemestrogen, ver benzestrol
Clorotrimeton, ver clorfeniramina
Chontix, 255
CialisVer tadalafilo
Cianocobalamina, 665
Cibacalcina, 591
Ciclamato, 607
Ciclandelato, 224
Ciclazocina, 750,762
Ciclesonide, 370

Ciclifen, ver ciclofenilo
Ciclobenzaprina, 790
Cicloestrol, ver hexestrol
Ciclofenilo, 622,825
Ciclofosfamida, 1190
Ciclogyl, 265
Ciclokappron, 882
Ciclometicaina, 857
Ciclopentolato, 265
Ciclopléjicos, 265
Cicloserina, 1149
Ciclosporina, 419, 495
Ciclotiazida, 694
Cidofovir, 1120
Ciglitazona, 603
Cilastatina, 1064
Cilazapril, 332, 351
Cilomilast, 367
Cimetidina, 402
Cimetin, 402
Cinaricina, 467
Cinacalcet, 594
Cinética:
  Celular, 1182
  De absorción, 50
  De eliminación, 51
  Tumoral, 1183
Cininas, 473
Cininógeno, 474
Cinitaprida, 413, 414, 422
Cinobac, ver cinoxacina
Cinopal, ven fenbufeno
Cinoxacina, 1099
Ciprofibrato, 913
Ciprofloxacina, 1099, 1150
Ciproheptadina, 467
Ciprokirén, 355
Ciproterona, 633, 648
Ciproxina, ver ciprofloxacina
Cirazolina, 221
Cirilen, 314
Cisaprida, 414
Cisatracurio, 711
Cisplatino, 1193
Cisticid, ver praziquantel
Cistil, ver ácido pipemídico
Citalopran, 883
Citanest, ver prilocaina
Citarabina, 1201
Citocromo P-450, 39
Citoquinas, 485, 509
Cladribine, 1207
Claforan, ver cefotaxima
Clarinex, 470
Claritromicina, 406, 1087
Clarityne, ver loratadina
Clavulanato, 1040
Cleboprida, 414, 423
Clemastina, 467
Clinafloxacina, 1100
Clindamicina, 974, 1028, 1091
Clinoril, ver sulindaco
Clioquinol, 957
Clobazam, 77, 769, 846
Clobetasol, 569
Clobetasona, 569, 682
Clodronato, 592
Clofazimina, 1157
Clofedianol, 380
Clofezona, 531
Clofibrato, 914
Clomid, ver clomifeno
Clomifeno, 616, 622, 625
Clomipramina, 833
Clonazepan, 776, 840
Clonidina, 193, 247, 342, 757
Clonixina, 534
Clonixinato de lisina, 534
.Clopentixol, 814, 818
Clopidogrel, 318, 867
Clopixol, ver clopentixol
Clorambucilo, 1191
Cloranfenicol, 41, 88, 1028, 1079
Clorazepato, 846
Clorciclizina, 466
Clordiazepóxido, 846
Clorfeniramina, 467
Clorhexidina, 1171, 1177
Clormadinona, 619, 633
Cloroetilclonidina, 1930
Clorofenilpiperazina, 205
Clorofeniramina, 467
Clorofenotano, 1006
Cloroprocaína, 857
Cloropromazina, 816
Cloroquina, 967

Clorosoxazona, 790
Clorotiazida, 338,396
Clorotrianiceno, 615, 622
Cloroxilenol, 1177
Clorozotacina, 1192
Clorpirifos, 259
Clorproguanil, 973
Clorpromazina, 199, 415, 813
Clorprotixene, 818
Clortalidona, 338, 393, 396
Clotrimazol, 1111
Cloxacilina, 1040
Cloxazolam, 840
Clozapina, 198, 819
Clozaril, ver clozapina
Coarten, ver artemeter.
Cobalamina, 665
Cobalto, 951
Cobeneldopa, 783
Cobre, 951
Cocaína, 702, 749, 857
Cocareldopa, 783
Codeína, 376, 381
Codetol, 381
Codieldopa, 785
Cognex, ver tacrina
Colagenasa, 682
Colatán, 209
Colchicina, 896
Colecistoquinina, 697
Colesevelam, 911, 013
Colesterol, 904
Colestid, ver colestiramina
Colestipol, 911
Colestiramina, 417, 418, 911, 913
Colinérgicas, 251
Colirios, 130
Colodion, 677
Coloides, sistemas, 931
Colufase, ver nitazoxanida
Combantrin, ver oxantel
Compazina, ver proclorperazina
Comprimido, 124
Comptan, ver entacapona
Concor, ver bisoprolol
Conducción axonal, 168
  Saltatoria, 168
Conexine, ver sertralina
Conivaptan, 546, 927
Conjugación, 1027
Conotoxina, 191
Contraceptivos esteroidales, 625
Convertol, ver oxazolan
Corazam, ver diltiazem
Cordiax, 353
Coreg, ver carvedilol
Corgard, ver nadolol
Corrosión, 73
Corticoides tòpicos, 497
Corticoides, 497
Corticoliberina, 544
Cortisol, 563, 569
Cortrosyn, 555
Cosmegen, ver dactinomicina
Cosyntropin, 554
Cotetroxazina, 1163
Cotransmisón, 170
Cotrifamol, 1163
Cotrimazina, 1163
Cotrimetrol 1163
Cotrimoxazol, 1163
Coumadin, ver warfarina
Coversyl, ver perindopril
Cozaar, ver losartan
Cremas, 133
Cresol, 1172
Crisis colinérgica, 258
Cristaloides, 930
Crixivan, ver indinavir
Cromakalin, 60
Cromoglicato, 372
Cromolin, 372
Crotamiton, 681, 683, 1006
Curare, 860
Cuvalit, ver lisurida
Cyclapen, 1040
Cyclocappron, ver ácido tranexámico
Cyclofem, 673
Cymbalta, ver duloxetina
Cymevene, ver ganciclovir
Cytomel, 578
Cytosar , ver citarabina
Cytotec, ver misoprostol
Cytoxan, ver ciclofosfamida

D

Dabigatran, 873
Dacarbazina, 1192
Daclizumab, 494
Dactinomicina, 1217
Daglutril, 356
Dalacin C, ver clindamicina
Dalfopristina, 1095
Dalgan, ver dezocina
Dalmane, ver flurazepan
Danazol, 649
Dantrium, ver dantroleno
Dantroleno, 790, 863
Daonil, ver glibenclamida
Dapsona, 973, 1154
Daranide, 392
Daraprin, ver pirimetamina
Darbopoietina, 893
Darifenacina, 263, 266
Darunavir, 1135
Darvón, ver propoxifeno
Daunorubicina, 1214
Dauran, ver dextromoramida
Daxoziben, 446
DDT, 683, 1006
Debridat, ver trimebutina
Debrisan, ver dextranomero
Debrisoquina, 4098
Decadron, ver dexametasona
Decametonio, 863
Decaris, ver levamisol
Deflazacort, 567
Dehidroemetina, 958
Dekabicina, ver dibekacina
Delaket, 332
Delalutin, ver hidroxiprogesterona
Delapril, 332
Delavirdina, 90, 1134
Delta-cortel, ver prednisolona
Deltibant, 478.
Deltorfina, 752
Demecarium, 254
Demerol, ver meperidina
Demulcentes, 676
Dendrotoxina, 61
Denosumab, 594
Dependencia,
De uso, 311
De voltaje, 311
Depixol, ver flupentixol
Depomedrol, ver metilprednisolona
Deponit, 309
Depoprovera, 637
Deprenilo, 782
Deripen, ver ampicilina,
Dermica, ver dibucaina
Dermovate, ver clobetasona
Dermovate, 700
Desflurane, 713
Desinfectantes, 1169
Desipramina, 828
Desirel, ver trazodona
Deslanósido, 270
Desloratadina, 467
Deslorelin, 542
Desmelanizantes, 680
Desmopresina, 546, 881
Desodorantes, 677
Desogestrel, 627,633
Desoximetasona, 569
Desoxyn, 227
Desvenlafaxina835
Deticene, ver dacarbazina
Detrol,267
Detrusitol, 266
Dexametasona, 371, 563, 569
Dexmetodimidina, 728
Dextrano, 318
Dextranómero, 677
Dextranos, 931
Dextriferon, 890
Dextrometorfano, 40, 90, 381, 758
Dextromoramida, 758
Dextropropoxifeno, 806
Dextrosa, 931
Dezocina, 760
Diabacil, ver rifampicina
Diabinese, ver clorpropamida
Diabeta, ver globurida
Diacetilmonoxima, 259
Diacil, ver sulfadiazina
Diamicrón, ver gliclacida
Diamox, ver acetazolamida
Dianabol, ver metandienona
Diane, 633

Diatrizoato, 582, 953
Diazepam, 727,745,846
Diazinon, 259
Diazóxido, 61, 345, 347
Dibekacina, 1º69
Dibencilina, 233, 235
Dibenzodiazepinas, 820
Dibenzoxa zepinas, 820
Dibucaína, 857
Diciclomina, 266
Diclofenaco, 517, 520
Diclorfenamida, 339, 392
Dicloroacetato, 941
Diclorvós, 1007
Dicloxacilina, 1040
Didanosina, 1133
Didrogesterona, 619
Didronel, 593
Dieldrin, 1007
Dienestrol, 610
Dienogest,637
Dietilcarbamazina, 996
Dietilestilbestrol, 615
Dietiltoluamida, 1007
Difenhidramina, 378, 466
Difenoxilato, 417, 418, 749
Differin, ver adapaleno
Difloxacina, 1099
Diflucan, ver fluconazol
Diflucortolona, 569, 682
Diflunisal, 526
Digital, 270, 277
Digitoxina, 270
Digoxina, 270, 289, 301
Dihidrocodeina, 381
Dihidroergotamina, 235
Dihidropiridínicos, 61, 310
Dihidroxiacetona, 681
Dihidroxiprogesterona, 637
Dihydergot, 235
Diiodohidroxiquinolina, 957
Diisopropilfluorofosfato, 254
Dilatrend, ver carvedilol
Dilaudid, ver hidromorfona
Diloxanida, 957
Diltiazem, 289, 300, 310, 314, 350
Dimelor, 601.
Dimenhidrinato, 415, 467
Dimetane, ver bromfeniramina
DimetappVer bromfeniramina
Dimetilan, 1007
Dimetilftalato, 1007
Dinacyrc, 314
Dinoprost, 433
Dinoprostona, 433
Dinorfina A, 696, 752
Dinorfinas, 752
Diovan, ver valsartán
Dipaz, ver diazepan
Diperodon, 857
Dipiridolor, ver piritramida
Dipiridamol, 318
Dipirona, 523, 531
Diprivan,ver propofol
Diprosone, ver betametasona
Diprospan, ver betametasona
Dipsan, 736
Dishep, ver levosulpirida
Disipal, ver orfenadrina
Disopiramida, 289, 297
Dislipidemias, 903
Disulfiran, 193, 736
Ditane, ver diperodon
Ditropan, 266
Diulo, 396
Diuréticos,336, 387
  Ahorradores de potasio, 339
  de asa, 337
  osmóticos, 336
  tiazídicos, 338
Diurexan, ver xipamida
Diuril, ver clorotiazida
Dizolcipina, 694
Dnase, 385
Dobutamina, 219, 225
Dobutrex, 219
Docetaxel, 1220
Docosanoides, 443
Docusato, 423
Dofetilide, 289
Dogmatil, ver levosulpirida
Dolasetrón, 210
Doloapronax 532
Dolobid, ver diflunisal
Dolocitalgan, 537
Dolofina, ver metadona

Domar, ver pinazepan
Domifeno, 1174
Dominios, 57
Dominium, ver fluoxetina
Domoato, 694
Domperidona, 199, 415, 422
Donepezilo, 255, 797
Donorest, ver fentiazaco
Donnatal, ver fenobarbital
Dopa, 197
Dopamina, 195, 214, 219, 544, 688
Dopar, 785
Dopergin, ver lisurida
Dopran, ver doxapran
Doribax, ver doripenen
Doripenen, 1062
Dorixina, 534
Dormicum,ver midazolan
Dormonoct, ver loprazolan
Dornasa alfa, 381, 383
Dorscopin, 534
Dorzolamida, 391
Dosis de carga, 55,
Dosis, 55, 117
Dostinex, 199, ver cabergolina
Dostol, 385
Doxacurio, 863
Doxapran, 707
Doxazosina, 230, 343
Doxepina, 833
Doxibax, ver cloripenen
Doxiciclina, 1000, 1082
Doxorubicina, 1214
Dramamine, ver dimenhidrinato
Drenafen, 385
Drogenyl, ver flutamida
Droloxifeno, 616
Dromoran, ver levorfanol
Dronabinol, 415, 805
Dronedarona, 303
Droperidol, 818
Drospirenona, 627, 633
Drostanolona, 647
Duloxetina, 831, 835
Duofem, 636
Duplase, 875
Duracef, ver cefadroxilo
Duranest, ver etidocaina
Duromine, 227
Dutasterida, 648
Dynacirc, ver Isradipino
Dyrenium, 396

E

Ebastel, ver ebastina
Ebastina, 468
Ecabet, 408
Econazol, 1111
Ecotiofato, 255
Edecrin, 394
Edrofonio, 254
Edulcorantes, 605
Efavirenz, 90, 1134
Efecto postantibiótico, 1013
Efecto primer paso,40.
Efedrina, 225
Effexor, ver venlafaxina
Effient, ver prasugrell
Eficacia, 68
Eflornithine, 984
Egaten, ver triclabendazol
Eicosanoides, 443, 507
Elantan, 309
Elavil, ver amitriptilina
Elcometrina, ver nestorona
Eldepril, ver deprenilo
Electrocardiograma, 285
Electrolitos, 923
Electroporación, 110
Eletriptan, 207
Elíxir, 128
Elomet, ver mometasona
Elspar, ver asparaginasa
Embriotoxicidad, 82
Emend, 210
Emepronium, 267
Eméticos, 420
Emetina, 958
Emolientes, 676
Emplastos, 133
Emsam, ver selegilina
Emtricitabina, 1134
Emtriva, ver emtricitabina

Emulsiones,129
Enablex, 206
Enalaprilo, 332, 351
Enalkiren, 355
Enbrel, 517
Encainida, 297
Encefalina, 696, 752
Endial, ver cinitaprida
Endorfina, 696, 752
Endoxan, ver ciclofosfamida
Endosulfan, 1007
Endozepinas, 842
Enflurano, 713
Enfuvirtide, 1137
Enoxacina, 1099
Enoxaparina, 870
Enprostil, 453
Entacapona, 180, 786
Entactógenos, 802
Epibatidina, 191, 193, 689
Epinefrina, 214
Epirubicina, 1215
Epivir, ver lamibudina
Eplerenona, 397
Epoetin, 893
Epoprostenol, 453
Eprosartán, 333, 353
Eptifibatide, 868
Equilenina, 610
Equilina, 610
Equinocandinas, 1113
Equipax, ver prazepan
Eraldor, ver paracetamol
Eranz, ver donepezilo
Eraxis, ver anidulafungina
Erdosteina, 382
Ergamisol, ver levamisol
Ergonovina, 234
Ergotamina, 234
Ergotrate, 235
Eritromicina, 40, 88, 414, 1087
Eritropoyetina, 891
Ertapenem, 1062
Escabiolan, ver benzoato de bencilo
Escitalopran, 833
Escopolamina, 262
Eserina, 254
Esidrex, 396
Esmolol, 244
Esomeprazol, 404
Esparfloxacina, 1100
Esparteina, 98
Espasmolíticos, 265
Especificidad, 69
Espectinomicina, 1069
Espermaceti, 677
Esperson, ver desoximetasona
Espiradolina, 752
Espiramicina, 987, 1087
Espirapril, 328
Espironolactona, 339, 397, 570
Espumas, 135
Estanozolol, 646
Estatinas, 916
Estavudina, 1133
Estazolam, 840
Estearatos, 678
Estefolidina, 813
Esteres de la colina, 251
Esterilizantes, 1169
Estibogluconato de sodio, 978
Estilfostrol, ver dietilestilbestrol
Estraderm, ver etinilestradiol
Estradíol, 615, 633
Estramustina, 1190
Estrano, 627
Estreptograninas, 1096
Estreptokinasa, 883
Estreptomicina, 1069, 1146
Estreptoquinasa, 875
Estreptozocina, 1192
Estricnina, 700
Estriol, 610
Estrogel, ver estradiol
Estrógenos, 609, 625
Estrona, 615
Estrovis, ver quinestrol
Eszopiclona, 741, 745
Etambutol, 1135
Etamoxitrifenol, 622
Etamsilato, 881
Etanercept, 517
Eter, 713
Etidronato, 593
Etilbiscumacetato, 872
Etilestradiol, 615, 633

Etilestrenol, 646
Etinodiol, 617
Etionamida, 1148, 1158
Etisterona, 619
Etodolaco,511
Etoheptazina, 758
Etomidato, 723
Etopósido, 1211
Etorfina, 752
Etoricoxib, 517
Etoscol, ver hexoprenalina
Etosuximida, 771
Etoxizolamida, 392
Etravirine, 1134
Etretinato, 652
Etumina, ver clotiapina
Euglucón, ver glibenclamida
Eugynon, 633
Eumovate, ver clobetasona
Eurax, ver crotamiton
Euthroid, 578
Eutirox, 578
Eva, 701, 801
Everolimo, 501
Evista, ver raloxifeno
Excitabilidad, 282
Excitación, 73
Excitotoxina, 693
Exelon, ver rivastigmina
Exemestano, 617
Exenatide, 601, 604
Exflam, ver bumadizona
Exluton, ver linestrenol
Exna, 396
Exocitosis, 168
Expectorantes, 334
Extasis, 701, 807
Extractos, 129
Ezetimiba, 912

F

Factor :
activador de plaquetas, 508
atrial natriurético, 924
de dilución, 150
de transcripción, 67
estimulante de colonias, 887
Famciclovir, 1120
Famotidina, 402
Famvir, ver fanciclovir
Fareston, ver toremifeno
Farmaceútica, química,3
Farmacia clínica, 3
Farmacia, 3
Fármaco (s): 2, 11
Absorción, 22
Distribución de, 32
Eliminación de, 42
Evaluación de, 16
Genéricos, 12
Magistrales, 13
Nombres de los, 13
Oficiales, 12
Transporte de, 23
Farmacoantropología, 103
Farmacocinética, 2,21, 35
clínica, 47
Constantes, 47
Farmacodinamia,2
Farmacoeconomía,3
Farmacoepidemiología,3
Farmacogenética, 3
Farmacogenómica, 95
Farmacología clínica, 2
Farmacopatología, 2, 75
Farmacopolìtica,3
Farmacoterapia, 2
Farmacovigilancia, 82
Farmorubicina, ver epirrubicina
Faropenem, 1162
Fasadinio, 863
Fasadon, ver fasadinio
Favarin, 394
Fazadinium, 42
Febuxostot, 900
Febrax, 532
Fedotoxina, 414
Felbamato, 773
Feldene, ver piroxicamo
Felipresina, 546
Felodipina, 310, 314, 347
Femara, ver letrozol
Femiane, 633
Feminone, ver etilestradiol

Fenac, 527
Fenacetina, 90
Fenazocina, 759
Fenazopiridina, 534
Fenbufeno, 526
Fenciclidina, 61, 801
Fenclofenaco, 527
Fendimetrazina, 227
Fenelzina, 97, 832
Fenergan, ver prometazina
Fenilbutazona, 531
Fenilefrina, 193, 221
Feniletanolaminotetralina, 193
Feniletilamina, 193
Fenitoína, 97, 101, 289, 294, 297, 769
Fenmetrazina, 702
Fenobarbital, 741, 768
Fenofibrato, 913
Fenoftaleína, 423
Fenol, 1172
Fenoldopam, 198
Fenoterol, 223, 363, 436, 440
Fenotiazina, 421, 809
Fenoxibenzamina, 193, 233, 235
Fenoximetilpenicilina, 1040
Fenprocumon, 872
Fenproporex, 227
Fentanilo, 727, 749
Fentanyl, ver fentanilo
Fentermina, 227
Fentiazaco, 527
Fenthión, 259, 1007
Fentolamina, 233, 235
Ferdrómaco, ver hierro
Fer-in.sol, 890
Ferrogradumet, 890
Ferronicum, 890
Fersamal, 890
Fertodur, ver ciclofenilo
Fevarin, ver fluvoxamina
Fexofenadina, 467
Fibonel, ver famotidina
Fibra dietética, 423
Fibratos, 914
Fibrinolisina, 683
Fiebre medicamentosa, 80
Filgrastin, 487
Finasterida, 648
Fisostigmina, 254
Fitomenadiona, 658
Fitonadiona, 658
Fitoquinona, 658
Flaxedil, ver galamina
Flebocortid, ver hidrocortisona
Flecainida, 289, 297
Fleroxacina, 1099
Flexeril, ver ciclobenzaprina
Flolan, 453
Flomax, 233
Flovent, 370
Floxacina, 1099
Floxin, ver ofloxazina
Floxuridina, 1221
Fluanxol, ver fluoperidol
Flubendazol, 992
Flucitosina, 1115
Fluconasol, 90, 1111
Flucortolona, 682
Fludara, ver fludarabina
Fludarabina, 1207
Fludrocortisona, 563, 569,
Flufenazina, 812
Fluimucil, 385, 531
Flumazenilo, 844
Flumetasona682
Flunisolide, 369
Flunitrazepan, 741, 745, 846
Fluocinolona, 682
Fluocinonide, 569, 682
Fluoroquinolonas, 1099
Fluoruracilo, 1201
Fluoruro, 953
Fluoxetina, 835
Fluoximesterona, 646
Flupentixol, 812
Flupromazina, 809
Flurazepan, 846
Fluspirileno, 819
Flutamida, 648
Fluticasona, 369
Flutrimazol, 1111
Fluvastatina, 913,916
Fluvoxamina, 835
Fluxus, ver flutamida

Fluzol, 209
Folcodina, 377, 381
Follistim, 557
Fomivirsen, 1124
Fondaparinux, 871
Formaldehído, 61, 1170
Formestano, 617
Formoterol, 223, 365
Forscolina, 61
Fortovase, ver saquinavir
Fortum, ver ceptazidima
Fosamax, 593
Fosamprenavir, 1137
Foscarnet, 1121, 1123
Foscavir, ver foscarnet
Fosfato de calcio, 110
Fosfato, 952
Fosfedilo, 347
Fosfenitoína, 775
Fosfestrol, 615
Fosfolamban, 59
Fosfolina, 255
Fosfolipasa, 66
Fosinoprilo, 332, 351
Fositens, 332
Foxytral, ver fluvoxamina
Frideron, ver zeranol
Frisium, ver clobazan
Frovatriptan, 207
Frova, 207
Fructosa, 605
Fulvestrant, 616
Funaltrexamina, 752
Fungizone, ver anfotericina B
Furosemida, 337, 340, 394
Fuzeon, ver enfuvirtide

G

Gaba, 691
Gabapentina, 773
Galamina, 187, 193, 797, 863
Galantamina, 255
Galcodina, ver codeina
Galopamilo, 314,347
Ganciclovir, 1120
Ganirelix, 541
Gantanol, ver sulfametoxazol
Gantrisin, ver sulfisoxazol
Garamicina, ver gentamicina
Garasone, 1118
Gardrine, ver enprostil
Gastromed, ver cisaprida
Gastroparesia, 413
Gatifloxacina, 1100
Gelatina, 931
Geles, 129, 131
Gembexil, ver gentamicina
Gemcitabina, 1205
Gemeprost, 433, 453
Gemfibrozilo, 919
Gemifloxacina, 1099
Gemzar, ven gemcitabina
Genotropin, 553
Gentamicina, 1069
Geocilin, ver carbenicilina
Geodon, ver ciprazidona
Geopen, ver carbenicilina
Gepirona, 845
Gestafortin, ver clormadinona
GestanonVer alilestrenol
Gestodeno, 627,633
Gestone, ver etisterona
GHrelina, 538
GHRPs, 538
Gianda, 633
Ginkgólido B, 454
Glanique, 636
Glargina, 598
Glaucoral, 392
Glibenclamida, 61, 604
Gliburide, 601, 604
Glicerina, 426, 676
Glicina, 692
Gliclazida, 601, 604
Glicoles polietilénicos, 676
Glicósidos cardíacos, 269
Glioten, ver enalaprilo
Glipizida, 601, 604
Gliquidona, 604
Glitazonas, 603
Glimepirida, 601
Globulina antitimocítica, 496
Glucantime, ver meglumina
Glucobay, ver acarbosa
Glucocorticoides, 560

Glucopèptidos, 1028, 1093
Glucophage, ver metformina
Glucotrol, 601
Glulisina, 598
Glumida, ver acarbosa
Glutamato, 693
Glutaral, 1171
Glutaraldehido, 677
Glyset, ver miglitol
Goma arábica, 128
Gonadorelin, 541
Gonadotropinas, 541
Gonano, 627
Goserelin, 541
Gotas, 128, 131
Gragea, 126
Granisetrón, 210
Granocyte, ver lenoghrastin
Granulado, 126
Grasas, 934
Gracial, 633
Grepafloxacina, 1100
Griseofulvina, 1100
Guanidan, ver sulfaguanidina
Guanililciclasa, 65
Guayacolato de glicerilo, 384
Guayfenesina, 384
Gutron, 222
Gynera, 633
Gynergeno, 235
Gynorest, ver digrogesterona
Gynovlar, 633
Gyramid, ver enoxacina

H

Hábito, 77
Halazona, 1176
Halcinon, ver halcinonida
Halcinonida, 682
Halcyon, ver triazolan
Haldol, 199
Halofantrina, 966
Halometasona, 682
Haloperidol, 61, 90, 198, 199, 415, 818
Halotano, 97, 713
Halotestin, ver fluoximesterona
Haloxazepam, 840
Halozepan, 840
Harmina, 801
Harmonest, 633
Hemabate, ver carboprost
Hematopoyetinas, 485
Hemicolinium, 193
Hemofil M, 882
Hemostáticos, 877
Heparina, 868
Hepsera, ver adefovir
Heptaclor, 1007
Heroína, 752
Herplex, ver hidoxuridina
Hetrazán, ver dietilcarbamazina
Hexaclorofeno, 1172
Hexacloruro de gama benceno, 681
Hexahidroxiladifenidol, 191, 193
Hexametonium, 191
Hexarelina, 538
Hexestrol, 610
Hexilresorcinol, 1172
Hexoprenalina, 436, 440
Hibid, ver zalcitabina
Hidex, 890
Hidralazina, 97, 345
Hidroclorotiazida, 339, 396
Hidrocodona, 377, 752
Hidrocortisona, 563, 569
Hidroquinona, 680
Hidroxicina, 846
Hidroxicloroquina, 967
Hidroxido de Mg, 407
Hidroxiprogesterona, 619
Hidroxiquinolina, 957
Hidroxipropilaminotetralina 205
Hidroxiurea, 1208
Hierro, 887
Himbosine, 191
Hioscina, 266
Hiperlipen, ver ciprofibrato
Hiperlipidemias, 909
Hiperlipoproteinemias, 909
Hipermagnesemia, 950
Hipernatremia, 928
Hiperpotasemia, 948
Hipertermia maligna, 76, 101
Hipocalcemia, 949

Hipoclorito de sodio, 1175
Hipoglucemiantes, 601
Hipokalemia, 929
Hipolixan, ver gemfibrosilo
Hipomagnesemia, 950
Hiponatremia, 926
Hipopotasemia, 947
Hipotensores, 328
Histamina, 459, 507, 690
Histrelin, 541
Hivid, ver zalcitabina
Homatrop, 265
Homatropina, 265
Homocodeina, 381
Honban, ver dietilestilbestrol
Hormofemin, ver dienestrol
Hormona (s)
ACTH, 554
CRH, 544
De crecimiento, 550
FSH, 555
GHRH, 537
GHrelina, 538
GnRH, 541
Gonadotrópicas, 555
Hipofisarias, 549
Hipotalámicas, 535
LH, 557
Luteinizante, 557
Paratiroidea, 586
Suprarrenales, 559
Somatostatina539
SRIH, 539
Tiroideas, 573
TRH, 543
TSH, 553
Humalog, ver lispro
Humatin, ver paromomicina
Humatrope, 553
Humtra, 498
Humulin, 599
Hycamtin, ver topotecan
Hycodan, ver hidrocodona
Hydrea, ver hidroxiurea
Hygroton, 396
Hypnovel, ver midazolan
Hytrin, 233
Hyzine, ver hidroxizina

I

Ibandronato, 593
Ibotenato, 694
Ibrac, 593
Ibuprofeno, 90, 517, 521
Icatibant, 478
Icaden, ver isoconazol
Indamicina, ver indarubicina
Indarubicina, 1215
Idiosincracia, 77
Idoxuridina, 1121
Iduridin, ver idoxuridina
Ifemprodil, 694
Ifex, ver ifosfamida
Ifosfamida, 1191
Iloperidona, 819
Iltus, 353
Imatinib, 1184
Imidazolina, 193, 235
Imipenen, 1062
Imipramina, 40, 193, 833
Imitrex, 207
Imodium, ver loperamida
Impavido, ver miltefosina
Implanon, 639
Implantes, 130
Imunovin, ver inosina pranobex
Imuran, ver azatioprina
Incompatibilidad, 86
Incoril, ver diltiazem
Incretinas, 604
Indalona, 1007
Indapamida, 338, 396
Inderal, ver propranolol
Indice terapéutico, 118
Indinavir, 1135
Indocid, ver indometacina
Indometacina, 527
Inductores enzimáticos, 89
Infliximab, 420, 497, 517
Inhalación, 132
Inhibase, 332, ver cilazapril
Inhibición, 73
Iniprol, 478
Inmunoglobulina anti RHo, 495
Inmunoglobulinas, 484, 489

Inmunoreguladores, 481
Inmuran, ver azatioprina
Inosina pranobex, 1121
Insertos optálmicos, 131
Ipecacuana, 420
Insulatard, 598
Insulina, 596
  Lispro, 599
  Aspart, 598
  Detemir, 598
  Glargina, 598
  Glulisina, 598
Integrilin, ver eptibifatide
Interferon gama, 490
Interferon, 483, 490, 1121, 1125
Interleuquina, 483
Interleucina, 509
Intolerancia, 119
Intraglobin F, 493
Intron, ver interferon
Intropin, ver dopamina
Invaz, ver ertapenem
Invega, ver paliperidina
Invirase, ver saquinavir
Inyesprin, 526
Iodopovidona, 677
Iodoquinol, 957
Ioduro de potasio, 384
Ionamina, 227
Iotolmato sódico, 953
Ipecacuana, 384
Ipodato sódico, 582
Ipradol, 440
Ipratropiun, 191, 267, 365
Iproniazida, 193
Ipsapirona, 845
Irbesartan, 333, 353
Irbet, 353
Irinotecan, 1209
Irritación, 73
Isentress, ver raltregavir,
Isepacin, ver isepamicina
Isepamicina, 1069
Ismo, 309
Isoconazol, 1113
Isofluorano, 711
Isoket, 309
Isomark, 309
Isoniazida, 40, 97, 99, 1142
Isoprenalina, 214, 219
Isoproterenol, ver isoprenalina
Isoprostonos, 447
Isoptin, ver diltiazem
Isoptoatropina, 265
Isoptocarpina, 258
Isoquine, 971
Isordil, 309
Isosorbida, 308, 309
Isotretinoina, 652
Isradipino, 310, 314, 347
Isuprel, 219
Iturelix, 543
Itraconazol, 111
Ivabradine, 319
Ivermectina, 998

J

Jabones, 1174
Jadelle, ver levonorgestrel
Janubia, 601
Jarabes, 129
Josacine, ver josamicina
Josamicina, 1087

K

Kadsurenona, 454
Kainato, 694
Kaletra, ver lopinavir
Kanamicina, 88, 1069
Kantrex, ver kanamicina
Kaopectate, 418
Karaya, 425
Kayexalate, 948
Keflex, ver cefalexina
Keflin, ver cefalotina
Kefzol, ver cefazolina
Kenacomb, ver neomicina
Kenacor, ver triamcinolona
Kerlone, 244
Ketalar, ver ketamina
Ketamina, 694, 722, 727

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SCIENTIA
FUNDADA EN 1620 QUITO

Ketanserina, 205,210
Ketenserinal, 211
Ketazolan, 846
Ketociclazocina, 750
Ketoconazol, 90,570, 1111
Ketólidos, 1092
Ketoprofeno, 517
Ketorolaco, 517
Kilox, ver ivermectina
Kinasa Rho, 66
Kineret, 517
Kiron, ver sulfametoxidiazina
Kytril, 210
Klaricid, ver claritromicina
Klosidol, 532
Kogenate, 882
Kolibel, 381
Konakion, ver fitonadiona
Kynurenato, 694

L

Labetalol, 238, 234, 315
Labomed, 381
Lacidipino, 310, 347
Lacosamide, 776
Lactitol, 606
Lactulosa, 425
Ladogal, ver danazol
Lamisil, ver terbinafina
Lamivudina, 1133
Lamotrigina, 773
Lampit, ver nifurtimox
Lamprene, ver clofazimina
Lanatósido C, 270
Lanolina, 676
Lanreotida, 540
Lansoprazol, 90, 404
Lantus, ver glargina
Largactil, ver cloropromacina
Larian, ver mefloquina
Larodopa, ver levodopa
Lasix, ver furosemida
Latamoxef, 1051
Latanoprost, 258, 453
Latuda, ver lorasidona
Laureth 9, 639
Lavevo, ver levofloxazina, 1105
Laxantes, 422
Ledercort, ver triamcinolona
Lederkin, ver sulfametoxipiridazina
Ledertepa, ver tiotepa
Lemakalin, 60
Lenalidomida, 1191
Lenograstin, 487
Lentaron, ver formestano
Leponex, ver clozapina
Leptina, 226
Lercanidipina, 347
Leritina, ver anileridina
Lescol, ver fluvastatina
Letidrona, ver nalorfina
Letrozol, 617, 625
Leucomax, 894
Leucotrienos, 443
Leukeran, ver clorambucilo
Leukine, ver sargramostim
Leuprolide, 541, 667
Leustatin, ver cladribine
Levalbuterol, 223, 363
Levalorfan, 750
Levamisol, 999
Levatol, 244
Levemir, 598
Levetirazetan, 775
Levitra, 66
Levobupibacaina, 857
Levocetiricina, 467
Levodopa, 782
Levodromoran, ver levorfanol
Levodropropizine, 380
Levofed, 219
Levofloxazina, 1199
Levomepromazina, 816
Levometadil, 757
Levonorgestrel, 627, 633
Levorfanol, 750
Levosulpirida, 99, 413, 422
Levotirosina, 576
Levotiroxina, 578
Lexapro, ver escitalopram
Lexipafat, 454
Lexiva, 1137
Lexotan, ver bromazepan
Librium, ver clordiazepóxido

Lidaprim, ver cotrimetrol
Lidocaina, 289, 293, 297, 857
Lignocaina, 61
Limbritol, ver maprotilina
Limit, ver aripiprasol
Lincocin, ver lincomicina
Lincomicina, 88, 1090
Lincosamidas, 1090
Lindano, 683
Lindiol, 633
Lindormin, ver brotizolan
Linestrenol, 617, 627
Linezolid, 1095
Linfoglobulina, 496
Lioresal, ver baclofeno
Liotironina, 578
Liotrix, 578
Lipenan, 227
Lipidil, ver fenofibrato
Lipitor, ver atorvastatina
Lipivas, ver lovastatina
Lipoproteinas, 904
Liposomas, 10
Lipoxinas, 443
Liraglutide, 601, 604
LSD, 800
Liserdol, ver metergolina
Lisinoprilo, 332, 351
Lispro, 598
Lisurida, 199, 235, 545
Litio carbonato, 583
Litio, 61
Litresina, 546
Lociones, 133
Lodine, ver etodolaco
Lofexidine, 757
Lomefloxazina, 1099
Lomepizola, 942
Lomotil, 418 ver difenoxilato
Lomustina, 1192
Loperamida, 757
Lopid, ver gemfibrozilo
Lopinavir, 1135
Loprazolan, 840
Lopresor, 244 ver metoprolol
Lorabid, ver lortacarbef
Lorasidona, 819
Loratadina, 466
Lorazepan, 741, 745, 846
Loridina, ver loperamida
Lormetazepan, 846
Losalen, ver fluometasona
Losartán, 333, 353
Losec, ver omeprazol
Lotensin, ver benaceprilo
Lotrial, ver enalaprilo
Lovastatina, 913, 916
Loxapac, ver loxapina
Loxapina, 820
Loxitane, ver loxapina
Lubricantes, 426
Ludiomil, ver maprotilina
Lumefantrine, 971
Lumigan, 258 y ver bimatoprost
Lunesta, ver eszopiclona
Lupron, ver leuprolide
Luteran, ver clormadinona

M

Maalox, 407
Madopar, 783
Madribon, ver sulfadimetoxina
Mefenida, 1178
Magnesio sulfato, 289
Magnesio, 949
Malarone, 974, 988
Malathion, 259, 1008
Malmefeno, 736
Mandelamine, ver metenamina
Mandol, ver cefamandol
Manitol, 338, 391, 606
Maprotilina, 833
Maralone, ver atavaquone-proguanil
Maraviroc, 1137
Marcaina, ver bupivacaina
Marcoumar, ver fenprocuron
Márgen de seguridad, 118
Marihuana, 801
Marinol, ver dronabinol
Marvelon, 633
Masteril, ver drostanolona
Mavic, 332
Maxalt, 207
Maxaquin, ver lomefloxazina

Maxibolin, ver etilestrenol
Maxiderm, ver prednacinolona
Maxipime, ver cefepime
Mazindol, 227
Mebendazol, 993
Mebubina, ver metocurina
Mecilinam, 1044
Mecloretamina, 1192
Mectizam, ver ivermectina
Medazepan, 846
Medicamento, 2, 28, 85
Medocor, 309
Medrol, ver metilprednisolona
Medroxiprogesterona, 619, 637
Mefentermina, 221
Mefloquina, 970
Mefoxin, ver cefoxitina
Megestrol, 619
Meglitinida, 602
Meglumina antimoniato, 978
Meglumina diatrizopato, 953
Melanizantes, 679
Melarsoprol, 985
Melatonina, 746
Melfalan, 1191
Mellereil, ver tioridazina
Menadiol, 658, 882
Menaquinona, 638
Menest, 615
Menfegol, 639
Menformon, ver estrona
Menotropina, 557
Mentax, ver fluocitocina
Meperidina, 450
Mepiramina, 466
Mepivacaina, 857
Mepolizumab, 373
Meprane, ver prometestrol
Mepron, ver atovaquone
Meptazinol, 762
Meptid, ver meptazinol
Merbromina, 1176
Mercaptopurina, 1206
Mercilon, 633
Mercurio, 1176
Meridia, 227
Meronem, ver meropenem
Meropenem, 1062
Merthiolate, 1176
Mesalamina, 418
Mesygina, 637
Mesna, 1190
Mesoridazina, 816
Mesterolona, 647
Mestinon, 255 y ver piridostigmina
Mestranol, 615
Mesulergina, 205
Mesulid, ver nimesulida
Metacolina, 193, 251
Metadona, 749
Metalenestril, 615
Metamizol, ver dipirona
Metandienona, 647
Metandriol, 646
Metandrostenolona, 646
Metanfenamina, 227, 702
Metaproterenol, 223, 440, 454
Metaraminol, 221, 222
Metazolamida, 392
Metdilazina, 467
Metenamina, 1171, 1177
Metenolona, 647
Metergin, 235
Metergolina, 788
Metformina, 601, 604
Metiatepina, 205
Meticilina, 1040
Meticorten, ver prednisona
Metilcarboxifenilglicina, 694
Metilcelulosa, 423
Metildihidromorfinona, 752
Metildopa, 193
Metilenodioxianfetamina, 701
Metilenodioxietilanfetamina, 701
Metilenodioxinetanfetamina, 701
Metilergometrina, 210
Metilergonovina, 235
Metiltestosterona, 646
Metileugenol, 1007
Metilfenidato, 702
Metilprednisolona, 371, 563, 569
Metilrosanilina, 1177
Metilxantinas, 366, 707
Metimazol, 580
Metirapona, 90, 568
Metisergida, 210, 235

Metoclopramida, 199, 414, 421
Metoctramina, 191
Metocurina, 863
Metohexital, 719, 722, 742
Metopimazina, 415, 813
Metopón, 757
Metoprolol, 237, 244
Metorfan, 381
Metotrexato, 419, 1198
Metoxamina, 221, 222
Metoxaleno, 679
Metubina, ver metocurina
Metrifonato, 999
Metrodin, 555
Metronidazol, 90, 406, 959
Mevacor, ver lovastina
Mexate, ver metotrexate
Mexiletina, 289, 294, 297
Mezcalina, 801
Mezlocilina, 1040
Miacalcic, 595
Mianserina, 830
Micafungina, 1109
Micardis, ver telmisartan
Micofenolato mofetilo, 499
Micostatin, ver nistatina
Microbal, ver norgestrel
Microgynon, 633
Microlut, ver levonorgestrel
Midamor, 397
Midazolan, 725, 741, 745, 846
Midecamin, ver miocamicin
Midice, 1165
Midodrina, 221
Midriáticos, 265
Mifegine, ver mifepristona
Mifeprex, ver mifepristona
Mifepristona, 620, 636
Miglitol, 601, 604
Milrinona, 64
Miltefosina, 979
Minesse, 633
Minipres, ver prazocina
Minoxiclina, 1082, 1159
Minocin, ver minociclina
Minoxidilo, 346
Mintezol, ver tiabendazol
Minulet, 633
Miocamicina, 1087
Minotachol, 255
Mipafox, 259
Mirapex, ver pramipexol
Mirtapax, ver mirtazapina
Mirtazapina, 835
Misoprostol, 406, 453
Mitotane, 568
Mitoxantrona, 1216
Mivacron
Mivacurio, 863
Mizolastina, 468
Mizollen ver mizolastina
Moban, ver molindona
Mobic, ver meloxicam
Mobicox, 517
Moclobemida, 90, 233
Modifical, 210
Moduretic, 397
Moexipril, 332
Mofoxin, ver cefoxitina
Mogadon, ver nitrazepan
Moleran, ver busulfano
Molgramostin, 487, 893
Molindona, 818
Mometasona, 569, 682
Monobactámicos, 1061
Monobenzona, 680
Monocar, 244
Monocid, ver cefonicida
Monodiab, ver glipizida
Monomack, 309
Monomicina, ver eritromicina
Monopril, 332 ver fosinopril
Monotard, ver insulina
Monoxidina, 342
Monoxinol, 639
Montelukast, 371
Mopsalen, ver metoxisoralen
Morfina, 750
Mosaprida, 414
Mostazas nitrogenadas, 1190
Motilex, ver levoprida
Motilium, 199 ver domperidona
Motrin, ver ibuprofeno
Mobic, ver meloxicamo
Mobicox, ver meloxicamo
Moxalactam, 1051

Moxan, ver moxalactam
Moxifloxacina, 1100
Moxonidina, 248
Mucinex, 385
Mucolíticos, 380
Mucosolvan, 385
Mupirocina, 1178
Muromonab, 500
Muscarina, 254
Muse, ver alprostadil
Mustargen, ver mecloretamina
Muxol, 385
Myambutol, ver etambutol
Mycamine, ver micafungina
Mydriacil, 265
Myfortic, ver micofenolato
Mylanta, 406
Mylerán, ver busulfano
Mylosar, ver azatidina

N

Nabila, 342
Nabilona, 805
Nadolol, 237, 244, 315
Nadroparina, 870
Nafadotrida, 198
Nafarelin, 541
Nafazolina, 223
Nafcilina, 1040
Nafoxidina, 622
Naftifina, 1114
Nalador, ver sulprostona
Nalbufina, 761
Nalina, ver nalorfina
Nalorex, ver naltrexona
Nalorfina, 750
Naloxona, 750
Naloxonazina, 752
Naltrexona, 736, 750
Naltriben 752
Naltrindol, 752
Nandrolona, 646
Nafapen, 532
Naprosyn, ver naproxeno
Naproxeno, 517, 521
Naptilmetilpiridinium, 193
Naratriptan, 207
Narcan, ver naloxona
Narfan, ver fenazocina
Nateglinida, 601, 604
Natrilix, ver indapamida
Naturetin, 396 ver indapamida
Navane, ver tiotixeno
Navelbine, ver vinorelbina
Navoban, 210
Naxen, ver naproxeno
Nevibolol, 237, 244
Nedocromil sódico, 373
Nefazodona, 835
Nelfinavir, 1135
Nembutal, ver pentobarbital
Neofrin, 223
Neogynon, 633
Neomicina, 1069
Neosinefrina, 222, 255
Neostigmina, 254
Neptazone, 392
Neridronato, 593
Nerisona, ver diflucortolona
Nescaina, ver cloroprocaina
Nestorona, 639
Netilmicina, 1069
Netromicina, ver netilmicina
Neumega, ver oprelvequina
Neupogen, 894, ver filgrastim
Neupro, ver rotigotine
Neurohormonas, 688
Neurolépticos, 813
Neuroleptoanalgesia, 726
Neuromax, ver doxacurio
Neuromediadores, 688
Neuromoduladores, 688
Neuropéptido Y, 179, 697
Neurotransmisión central, 687
Neurotransmisores falsos, 121
Neurotransmisores, 688
Neutrexin, ver trimetrexate
Neutromax, ver filgrastin
Nevibolol, 342
Nevin, ver cotrifamol
Nevirapina, 1134
Nexium, ver esomeprazol
Niacina, 670
Niagestin, ver megestrol
Nicardipino, 310, 314, 347

Niclosamida, 998
Nicobid, ver ácido nicotínico
Nicorandil, 60, 319
Nicotina, 187
Nifedipina, 310, 314, 347
Nifurtimox, 982
Niguldipina, 193
Nimesulide, 517, 524
Nimodipino, 347
Nimorazol, 960
Nipradilol, 244
Niridazol, 997
Nisentil, ver alfaprodina
Nisoldipino, 314, 347
Nistatina, 1108
Nitazoxanida, 997
Nitoman, ver tetrabenazina
Nitradisk, 309
Nitrato de plata, 678
Nitratos, 306
Nitrazepan, 841
Nitrendipino, 310, 314, 347
Nitroderm TTs, 309
Nitrofural, 1177
Nitroglicerina, 308, 309
Nitroimidazoles, 959
Nitromersol, 1176
Nitroprusiato de sodio, 346
Nitrosorbide, 309
Nitrosoureas, 1192
Nitrostat, 309
Nitrotiazoles, 997
Nivalina, ver galantamina
Nizatidina, 402
Nizoral, ver ketoconazol
Nobrium, ver medazepan
Noctamid, ver lormetazepan
Noloten, ver amlopdipino
Nolvadex, ver tamoxifeno
Nomegestrol, 637, 639
Nomifensina, 75
Noradrenalina, 177, 219, 689
Norbinaltorfimina, 752
Norcurom, ver vecuronio
Nordazepan, 840
Nordete, 633
Norditropin, 553
Noretandrolona, 646
Noretindrona, 619, 627
Noretinodrel, 617, 627
Noretisterona, 617, 627
Norflex, ver orfenadrina
Norfloxazina, 1099
Norgestimato, 627
Norgestrel, 619, 627
Norglicem, ver glibenclamida
Noristerat, 637
Norlevo, ver levonorgestrel
Norlutin, ver noretindrona
Normadyne, 244, 315
Normison, ver temazepan
Noroxin, ver norfloxazina
Norpant, ver levonorgestrel
Norpramin, ver desipramina
Norprolac, 199
Nortriptilina, 833
Norvasc, ver amlodipino
Norvir, ver ritonavir
Noscapina, 381
Novalgina, ver dipirona
Novantrone, ver motoxantrona
Novo seven, 882
Novocaina, ver procaina
Novofen, ver tamoxifeno
Novolin, 599
Novolog, ver aspart
Nubain, ver nalbufina
Numorfán, ver oximorfona
Nupercaina, ver dibucaina
Nutrición parenteral, 933
Nutropin, 553

O

Obidoxima, 255, 259
Obleas, 128
Ocap, ver pimozida
Octametilpirofosforamida, 254
Octinoxato, 677
Octreotido, 418, 539
Odemex, 340
Ofloxazina, 1099, 1159
Ogastro, 404
Olanzapina, 819
Oleandomicina, 1087

Olmesartán, 333, 353
Olmetec, 333 ver olmesartán
Olpadronato, 592
Omalizumab, 373
Omeprazol, 42, 90, 404
Omezol, ver omeprazol
Omnicef, ver cefdimir
Omsat, ver cotrimoxazol
Omcobin, ver vincristina
Oncospar, ver asparaginasa
Ondansetrón, 205, 210, 215
Ongliza, ver saxagliptina
Oprelvequina, 487
Optimine, ver azatidine
Orexinas, 698
Orinase, ver tolbutamida
Orlaam, ver levometadil
Orlistat, 277
Oridazol, 960
Orthoclone, 448
Ortofaldehido, 1171
Oseltamivir, 1124
Osmol, 147
Osmolalidad, 922
Osmosis, 147
Otrivina, 223
Ouabaina, 270
Ovamit, ver clomifeno
Ovanon, ver mestranol
Ovario insensible, 100
Ovap, 199
Ovulación, 621
Ovulos, 135
Oxaliplatino, 1194
Oxamniquina, 999
Oxandrolona, 646
Oxantel pamoato, 995
Oxazepan, 846
Oxazolan, 846
Oxazolidinonas, 1095
Oxacarbazepina, 775
Oxetazaina, 857
Oxibutinina, 198, 266
Oxicamos, 527
Oxicodona, 750
Oxiconazol, 1112
Oxicontin, ver oxicodona
Oxido de etileno, 1173
Oxido de zinc, 677, 1177
Oxido nítrico, 455, 510
Oxido nitroso, 711
Oxifenbutasona, 531
Oximesterona, 646
Oximetazolina, 223
Oximetolona, 646
Oxitetraciclina, 1082
Oxitósicos, 429
Oxitocina, 429, 546, 698
Oxitropio, 267, 366
Oxotremorina, 191, 193
Oxprenolol, 244
Oxoralen, ver metoxalen
Oxtrifilina, 366

P

Paclitaxel, 1220
Padrax, ver piperazina
Palfium, ver dextromoramida
Paliperidona, 819
Palonosetrón, 210
Pamidronato, 593
Pamoatos, 994
Panadol, ver paracetamol
Pancuronio, 863
Pantelmin, ver mebendazol
Pantomicina, ver eritromicina
Pantoprazol, 404
Papaina, 683
Papaverina, 749
Paracalcitol, 592
Paracetamol o acetaminofeno, 523, 529
Paracodina, 381
Parafina, 676
Paraflex, ver clorosoxazona
Parafon, 532
Parasimpático, 163
Parathion, 258
Parcopa, 785
Parkinsonismo fenotiazínico, 815
Parlodel, ver bromocriptina
Parnate, ver tranilcipromina
Paromomicina, 957, 981, 999, 1069
Paroten, ver paroxetina
Paroxetina, 833

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

Pascolizumab, 373
Pasireótide, 540
Paspertin, 415
Pastas, 133
Paverol, ver codeína
Pavulon, ver pancuronio
Paxate, ver diazepan
Paxil, ver paroxetina
Pebegal, 381
Peflacina, ver pefloxacina
Pefloxacina, 1099
Pegvisomant, 551
Pemolina, 702
Penbutolol, 244
Penciclovir, 1120
Penfluridol, 819
Penicilina, 88, 1037
PenIntron A, 493
Pentan, ver pentamidina
Pentamidina, 980
Pentazocina, 750, 759
Pentobarbital, 742
Pentostam, ver estibogluconato
Pentostatin, 1208
Pentothal, ver thiopental
Pepcidine, 402
Péptido intestinal vasoactivo, 697
Péptidos opiáceos, 696
Péptidos, 695
Peptobismol, 418
Perborato de sodio, 1173
Perclorato, 583
Perfenazina, 199, 415, 813
Pergolida, 199, 545, 782
Periactin, ver ciproheptadina
Peridopril, 332, 351
Peritrate, 309
Permanganato de potasio, 1173
Permax, 199
Permetrina, 1008
Permitil, ver flufenazina
Peróxido de benzoilo, 1173
Peróxido de hidrógeno, 1173
Persantin, ver dipiridamol
Pesarios, 136
Pethidina, 749
Picosulfato, 423
Píldora del amor, 701, 802
Pilocarpina, 258
Pimozida, 199, 790, 819
Pinacidil, 60
Pinazepan, 840
Pindolol, 237, 244
Pioglitazona, 601, 604
Pionaridine, 971
Pipenzolato, 266
Piperazetacina, 806
Piperacilina, 1040
Piperaquina, 971
Piperazina, 995
Piportil, ver pipotiazina
Pipotiazina, 814, 816
Pirazetan, 694
Pirantel pamoato, 994
Pirazinamida, 1147
Pirazolonas, 531
Pirazolónicos derivados, 531
Pirbuterol, 223, 364, 365
Pirenzepina, 193, 266, 408
Piretanida, 337
Piretro, 1007
Piretrinas, 1007
Pirfloxazina, 1100
Piridostigmina, 255
Piridoxina, 664
Piridium, ver fenazopiridina
Pirimetamina, 966, 986
Piritionato de zinc, 679
Pirmagrel, 446
Pirogalol, 193
Piroxicamo, 517, 522
Pirvivio pamoato, 995
Pitabastatina, 916
Pitosin, ver oxitocina
Pix, ver piretrinas
Pizotifeno, 205
Placebo, 2
Plantago ovata, 423
Plasil, 199 ver metoclopramida
Plavix, ver clopidogrel
Plenacor, 244 ver atenolol
Plendil, 350
Pleuromutilina, 1098
Pluryl, 396, Podofilotoxina, 1211
Polaramine, ver dexclorfeniramina
Policarbofilo, 424

Polietilenglucol, 423
Polvos, 129, 131, 677
Pomadas, 131
Pontocaina, ver tetracaina
Posología, 117
Postinor, 636
Potasio, 947
Potencial:
  De acción cardiaco, 284
  De acción, 166
  De reposo, 283
Povidona, 1176
Poviral, ver aciclovir
Pradara, ver dabigatran
Pralidoxima, 255, 259
Pramipexol, 199, 782
Pramiverina, 266
Prandin, ver repaglinida
Prasugrel, 867
Pravacol, ver pravastatina
Pravastatina, 913
Prazepan, 846
Praziquantel, 996
Prazosina, 197, 230, 234, 343
Precef, ver ceforanida.
Precose, ver acarbosa
Prednacinolona, 682
Prednefrin, 569
Prednicarbato, 682
Prednisolona, 371, 569
Prednisona, 371, 563, 569
Pregabalina, 775
Pregnano, 627
Pregnil, 558
Premarin, 615
Prepidil, 433
Prepulsid, ver cisaprida
Prezista, ver darunavir
Prilocaina, 857
Primaquina, 97, 970
Primidona, 770
Primobolan, ver metenolona
Primogonil, 558
Primolut, ver hidroxiprogesterona
Primolut-nor, 619
Primotestan, 647
Prioderm, ver malathion
Pristiq, ver desvenlafaxina
Pristinamicina, 1096
Privina, 223
Prizidolol, 238
Proamatine, 222
Probenecid, 897
Probucol, 913, 918
Procaina, 97, 857
Procainamida, 97, 289, 292, 297
Procardia, 314
Procarbazina, 1193
Procaterol, 187
Prociclidina, 267
Proclorperazina, 415, 813
Prodroga, 35
Profadol, 750, 761
Profenid, ver ketoprofeno
Proflox, ver ciprofloxazina
Progesterona, 619
Proginova, ver estradiol
Prograf, 498
Proguanil, 966, 973
Proleukin, ver aldesleukina
Proloid, 578
Proluton, ver progesterona
Promamidina, 980
Promeral, ver fenofibrato
Prometazina, 466
Prometestrol, 615
Prometrium, ver progesterona
Promlintidide, 601, 604
Promtal, 381
Propacetamol, 532
Propafenona, 297
Propantelina, 266
Propecia, ver finasterida
Properidol, 818
Propilenglicol, 676
Propiltiouracilo, 580
Propiron, 750, 761
Propofol, 724
Propoxifeno, 90, 749
Propranolol, 40, 237, 244, 297, 315, 342
Propuxor, 1007
Proscar, ver finasterina
Prostaciclina, 443
Prostaglandinas, 433,443

Prostanoides, 507
Prostigmina, 193, 255
Prostin F2, ver dinoprost
Prosultiamina, 662
Protector, 637, 677
Protectores solares, 680
Proteina G, 61
Peoteinas, 934
Protirelin, 543
Protopan, 255, 260
Protriptilina, 828
Protropin, 553
Provera, ver medroxiprogesterona
Proviron, ver mesterolona
Prozac, ver fluoxetina
Prucalopride, 414
Pseudoefedrina, 223
Psicofarmacología, 799
Psicotógenos, 800
Psilocibina, 801
Psilocina, 801
Psylium, 424
Psyqui, ver trifluprómazina
Pulmocodeina, 381
Pulmozyme, 385
Puregon, 556
Purinethol, ver mercaptopurina

Q

Qlaira, 633
Quazepan, 840
Quelicin, ver succinilcolina
Queratolíticos, 679
Queratoplásticos, 678
Questrán, 418, ver colestiramina
Quetiapina, 419
Quide, ver pirazetacina
Quiimioterapia, 1184
Quimioprevención 1187
Quinacrina, 61
Quinagolida, 199, 545
Quinapril, 332, 351
Quinazolinas, 230
Quinestrol, 615
Quinidina, 42, 61, 289, 290, 297, 968
Quinina, 61, 97, 968
Quinolinas, 967
Quinolinato, 694
Quinolonas, 1029, 1099
Quinupristina, 1095
Quisqualato, 694
Quitaxon, ver doxepina

R

Rabeprazol, 404
Radanil, ver benznidazol
Raloxifeno, 616
Raltitrexato, 1120
Raltregavir, 1135
Pamelteon, 741
Ramipril, 332, 351
Ramosetrón, 209
Ranexa, 320
Ranitidina, 402, 406
Ranolazine, 320
Rapamicina, 498
Rapamune, 498
Papifen, ver alfentanilo
Rawolsina, 187
Razadyne, 255 ver galantamina
Razagilina, 782
Reacción:
  Adversa, 75
  Anafiláctica, 78
  Anafilactoide, 81
  Del queso, 786
  Fotoalérgicas, 82
  Fotoinducidas, 81
  Fototóxicas, 81
  Gestacionales, 82
  Inmunitarias, 78
  Inmuno-simil, 80
  Neonatales, 82
  Por complejo inmunitario, 80
  Por hipersensibilidad diferida
  Selectiva del RN, 82
Rebapimida, 408
Receptor (s) 57:
  A largo plazo, 170
  Acción inmediata, 170
  Acoplado a pG, 62
  Adrenérgico 180

Alfa, 180
Angiotensina, 325
Benzodiazepínicos, 842
Beta, 181
Cannabinoidérgicos, 699
Citoquinas, 67
Colinérgicos, 190
Dopaminérgicos, 196
Estrógenos, 613
Farmacológicos, 57
GABA, 692
Histamina, 462
Hipersensibilidad de, 70
Huérfanos, 69
Ligado a guanililciclasa, 67
Muscarínicos, 190
NCX, 61
Nicotínicos, 56, 190
Nuclear, 67
Opioides, 751
Patología funcional, 70
Prostanoicos, 451
Reserva, 69
Ryanodine, 61
Serotoninérgicos, 204
Silente, 69
Tirosinkinasa, 67
Treonina-serina, 67
Receta, 139
Reclast, 593
Redoxon, ver ácido ascórbico
Reductil, 227
Registro Sanitario, 14
Regitina, 223
Relenza, ver zanamivir
Relpax, ver eletriptán
Remedio, 2
Remicade, ver infliximab
Remifentanilo, 758
Remikiren, 355
Remyniler, 355
Renina, 324
Renitec, 332 ver enalaprilo
Rensaprida, 205
Reopro, ver abciximab
Repaniglida, 601, 604
Reproterol, 273
Requip, ver ropirinol
Rescriptor, ver delavirdina
Reserpina, 80,179, 193
Residronato, 593
Resistencia:
A drogas, 1188
Adquirida, 1024
Bacteriana, 1023
Intrínseca, 1024
Resorcinol, 172
Retabase, ver reteneplase
Retapulmin, 1098
Reteneplase, 873
Retrovir, ver zidovudina
Revex, ver malmefeno
Revia, ver naltrexona
Reyataz, ver atazanavir
Rhesuman, 498
Rhinaf, 223
Rhinospray, 223
Rhogam, 498
Rhonal, 320
Rivabirina, 1121
Rivoflabina, 663
Rifabutina, 1150, 1156
Rifadin, ver rifampicina
Rifampicina, 42, 90, 1144, 1156
Rifapentina, 1156
Rifaximina, 1156
Rilmenidina, 248
Rimactán, ver rifampicina
Rimantadina, 1121
Rimenidina, 342
Rimifon, ver isoniazida
Rimeterol, 223
Rimonabant, 699, 805
Rinoflumicil, 223
Rinolacept, 527
Rise, ver clotiazepan
Risedronato, 593
Risperdal, ver risperidona
Risperidona, 819
Ritanserina, 211
Ritodrina, 223, 436, 440
Ritonavir, 1135
Rivastigmina, 253, 797
Rivotril, ver clonazepan
Rizatriptan, 207
Robaxin, ver metocarbamol
Robitussin, 385
Rocephin, ver septriaxona

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SCIENTIARUM
FUNDADA EN 1826
QUITO

Rochagan, ver benznidazol
Rocuronio, 863
Rodopsina, 653
Roferon, ver interferon
Roferon-A, 493
Roflual, ver rimantadina
Roflumilast, 367
Rohypnol, ver flunitrazepan
Rokital, ver rokitamicina
Rokytamicina, 1087
Rolipram, 64, 367
Rolitetraciclina, 1082
Ropirinol, 199, 782
Ropivicaina, 852
Rosiglitazona, 601, 604
Rosuvastatina, 916
Rotenona, 1006
Rotigotina, 782
Rovamicina, ver espiramicina
Roxatidina, 402
Roxindol, 545
Roxitromicina, 1087
Rozerem, ver ramelteon
Rubrum, 1105
Rufinamide, 776
Rufloxacina, 1100
Ruibardo, 423
Rulid, ver roxitromicina
Ryanodina, 101.

S

Sacarina, 606
Saizen, 553
Salazopirin, ver sulfazalacina
Salbutamol, 223, 363, 436, ver albuterol
Salcatonin, 589
Sales de hierro, 889
Sales de oro, 527
Sales de rehidratación oral, 929
Salicilatos, 49
Salmefamol, 223
Salmeterol, 223, 365
Salotalk, 418
Salvinorin A, 801
Salzentry, ver maraviroc
Sandimun, ver ciclospòrina
Sandostatin, ver octreotide
Sanorex, 227
Sansert, 235
Santyl, 683
Saquinavir, 1135
Saralacin, 330
Sarenin, 331
Sargramostin, 488, 893
Sativex, 805
Saxagliptina, 601, 604
Saxitoxina, 167
Scandicaina, ver mepivacaina
Secnidazol, 960
Secobarbital, 741
Seconal, ver secobarbital
Secotex, 233
Sectral, ver acebutolol
Selectol, 244
Selecilin, ver mecilinam
Selegilina, 782, 832
Selenio sulfuro de, 679
Selfotel, 694
Sellos, 128
Selzentry, ver maraviroc
Semustina, 1192
Sen, 423
Septran, ver cotrimoxazol
Serax, ver oxazepan
Serentil, ver mesoridazina
Sermorelina, 538
Serofene, ver clomifeno
Seromycin, ver cicloserina
Seroquel, ver quetiapina
Serotonina, 203, 690
Seroxat, ver paroxetina
Sertaconazol, 1111
Sertralina, 833
Servamox, ver amoxicilina
Serzone, ver nefazodona
Serrones, 209
Seudocolinesterasa, 189
Seudoefedrina, 223Sevofluorano, 713
Sibutramina, 226
Sicorten, ver aclometasona
Sicotógenos, 800
Sildenafilo, 66
Simpático, 163

Simulect, 498
Simvastina, 913
Sinapsis, 167
Sindrome:
  Abstinencia, 77
  Cushing, 565
  Deprivación esteroide, 566
Sinemet, 783
Sinecuan, ver doxepina
Sinergia, 1066
Sinergismo, 72
Sinogan, 816
Sintrom, 872
Sinutab, 532
Sirolimo, 501
Sisomina, ver sisomicina
Sisomicina, 1069
Sistalgina, 266
Sistema:
  Cronosphere, 136
  Coloidales, 130
Electromecánicos, 130
Endocannabinoide, 698
Filmtab, 136
Flas, 136
Osmótico oros, 128
Transdérmico, 134
Sitafloxazina, 1100
Sitagliptina, 601, 604
Skelacin, ver metaxalona
Sodio, 945
Solifenacina, 266
Solución (s), 145
  Molal, 922
  Molar, 148, 922
  Optálmicas, 130
  Orales, 128
Solu-cortef, 569
Solu-medrol, ver metilprednisolona
Soma, ver carisoprodol
Somatocrinina, 537
Somatomedina C, 551
Somatostatina, 539
Somatren, 550
Somatropina, 550
Somese, ver triazolan
Somnil, ver nitrazepan
Sonata, ver zaleplon
Sopranos, ver itraconazol
Sorbitol, 425, 606
Sorivudina, 1121
Sosegon, ver pentazocina
Sotalol, 244, 298
Sotaper, 244
Soterenol, 223
Spectracef, ver cefditoren
Spectrobid, ver bacampicilina
Spiperona, 198, 205
Spirilon, 340
Spiroctan, 397 ver espironolactona
Spray, 134
Stadol, ver butorfanol
Starlix, ver nateglinida
Stelazina, ver trifluperazina
Stemetil, ver proclorperazina
Stilnox, ver zolpidem
Stimate, ver desmopresina
Stoptos, 381
Stromectol, ver ivermectin
Sublimase, ver fentanilo
Sustancia P, 697
Succinilcolina, 37, 863
Succinilsulfatiazol, 1162
Sucralfato, 405
Sufenta, ver sufentanilo
Sufentanilo, 727, 758
Sufrexol, 211
Sulbactam, 1040, 1065
Sulbutiamina, 662
Sulfadiazina, 987, 1162
Sulfadimetoxina, 1156, 1162
Sulfadoxina, 973, 1162
Sulfaguanidina, 1162
Sulfametixol, 1162
Sulfametopirazina, 1162
Sulfametoxazol, 1162
Sulfametoxidiazina, 1165
Sulfametoxipiridazina, 1156, 1162
Sulfamilon, ver mafenida
Sulfamoxol, 1162
Sulfas, 97
Sulfasalazina, 1162
Sulfacetamida, 1162
Sulfatiazol, 1165
Sulfato de cobre, 420
Sulfato de magnesio, 439

Sulfato de zinc, 420
Sulfinpirazona, 317, 897
Sulfisoxazol, 1162
Sulfonamidas, 973, 1156, 1161
Sulfonas, 973, 1154
Sulfonilureas, 601
Sulindaco, 527
Sulpirida, 821
Sulprostona, 433, 453
Sultoprida, 821
Sumatriptan, 205, 207
Supositorios, 134
Supramycina, ver doxicilcina
Supristol, ver cotrifamol
Suramina, 985
Surfacaina, ver ciclometicaina
Surgam, ver ácido tiaprofénico
Suspensiones, 128
Sustiva, ver efavirenz
Sutilainza, 683
Symlim, ver pronlitide
Symmetrel, ver amantadina
Synacthen, 555
Synalar, ver fluocinolona
Syncurine, ver decametonio
Synercid, ver quimupristina
Synkavid, ver menadiol
Syntocinon, 432
Syscor, 314.

T

Tabloid, ver thioguanina
Tace, ver clorotrianiceno
Tacivid, ver ofloxazina
Taclifensina, 254
Tacrina, 255, 797
Tacrolimo, 502
Tadalafilo, 66,
Tafenoquina, 971
Tagamet, ver cimetidin
Talidomida, 1159,1191
Talsaclidina, 191
Talwin, ver pentazozina
Tamifen, ver acetaminofeno
Tamoxifeno, 616, 622, 625
Tampones vaginales, 135
Tamsulosina, 230, 234
Tantun, ver bencidamina
Tapsigargin, 59
Taquifilaxia, 119
Takininas, 697
Taractan, ver cloroprotixeno
Tarcil, ver ticarcilina
Tardamide, ver sulfamoxol
Taural, 402
Tavegyl, ver clemastina
Tavist, ver clemastina
Taxanos, 1220
Taxol, ver paclitaxel
Taxotore, ver docetaxel
Taxus, ver tamoxifeno
Tazaroteno, 652, 684
Taxo bactam, 1040, 1065
Tazocin, 1066
Tazorac, ver tazaroteno
Tebaina, 750
Tecelauquina, 487
Tedisamil, 303
Teflaro, ver ceftarolimo
Tegaserod, 414, 423
Teicoplanina, 1095
Telavancin, 1093
Telezepina, 267, 408
Telitromicina, 1092
Talmisartan, 333, 353
Temafloxazina, 1100
Temaril, ver trimeprazina
Temazepan, 846
Temgesic, ver buprenorfina
Temiverina, 266
Temozolamida, 1193
Tempra, ver paracetamol
Temprafen, 532
Teneplase, 873
Tinkase, ver teneplase
Tenofovir, 1134
Tenoposido, 1211
Tenormin, ver atenolol
Tensum, 314
Tensyn, 351, ver lisinoprilo
Teobromina, 704
Teofilina, 367, 704
Tequin, ver gatifloxazina
Terapia génica, 107

Terazozina, 230, 234, 344
Terbinafina, 90, 1114
Terbutalina, 217, 223, 236
Terfenadina, 466
Tergurida, 545
Teriparatide, 546
Terlipresina, 546
Terodilina 267
Teronac, 227
Terramicina, ver oxitetraciclina
Tesalon, 381
Teslac, ver testolactona
Testolactona,647
Testosterona, 643
Testovirón, ver metiltestosterona
Tetrabenazina, 790
Tetracaina, 61
Tetraciclina, 406, 974, 1029, 1079
Tetraetilamonio, 61, 187
Tetraetilpirofosfato, 254
Tetrahidrozolina, 223
Tetranitrato de eritrilo, 309
Tetranitrato de pentaeritritilo, 309
Tetradoxina, 61, 167,187
Teveten, 333, ver eprosartán
Thioguanina, 1206
Thiopurina, 1206
Thyrar, 578
Thyroid, 578
Tiabendazol, 992
Tiagabina, 774
Tiamilal, 719, 722, 741
Tiamina, 661
Tiapridal, ver tiapride
Tiapride, 736
Tiazida, 394
Tiazolidinodionas, 603
Tibolona, 617
Ticar, 1045
Ticarcilina, 1045
Ticarpen, ver ticarciclina
Ticlid, 320
Ticlopidina, 317, 367
Tienam, ver imipenem
Tiesilam, ver imipenem
Tietilperazina, 199, 415, 813
Tigeciclina, 1082
Tigemonam, 1061
Tilazem, 314
Tilcotil, ver tenoxicamo
Tiludronato, 593
Timerosal, 1176
Timoglobulina, 496
Timolol, 40, 237, 244, 258, 315
Timoptol, ver timolol
Timoptic, ver timolol
Tindal, ver acetofenazina
Tinidazol, 959
Tiocianato, 583
Tioconazol, 1111
Tiomerzal, 1176
Tionamidas, 580
Tiopental, 719, 722, 741
Tioproperazina, 814
Tioridazina, 814
Tiotixeno, 199, 818
Tiotropio, 267, 366
Tiramina, 215
Tirofiban, 268
Tiroglobulina, 573
Tirotropina, 553
Tirosina, 570
Tizine, 223
Tobramicina, 1069
Tobrex, ver tobramicina
Tocainida, 297
Tofranil, ver imipramina
Tolazamida, 601, 604
Tolbutamida, 61, 601, 604
Tolcapona, 782
Toleptin, ver tolmetina
Tolerancia, 119
Tolestan, ver cloxazolan
Tolinase, ver tolazamida
Tolmetina, 527
Tolnaftato, 1116
Tolobuterol, 364
Tolterodina,191, 262, 266
Tolvaptan, 546
Topasol, 637
Topiramato, 774
Topotecan, 1209
Toprol XL, 244
Topsym, ver fluocinonida
Toradol, ver ketorolaco
Torasemida, 337, 394

Torazine, ver cloropromazine
Torecan, 199 ver tietilperazina
Toremifeno, 616
Tosuman, 494
Toxicología, 75
Toxina botulínica, 790, 860
Toxogonin, 255
Tracrium, ver atracurio
Tramadol, 759
Tramal, ver tramadol
Tramazolina, 223
Trandate, 344
Trandolapril, 332
Tranilcipromina, 833
Transducción, 1027
Transducina, 653
Transformación, 1027
Transmisión:
  Colinérgica, 187
  Dopaminérgica, 195
  Neurohumoral, 165
  Noradrenérgica, 165
  Serotonérgica, 203
  Sináptica, 167
Transporte:
  Activo, 23
  De fármacos, 31
  Pasivo, 23
Transtec, ver buprenorfina
Tranxene, ver clorazepato
Trasicor, 244
Trasylol, ver aprotinina
Travatan, 259, 453
Travoprost, 258, 453
Tazodona, 90, 833
Trecator, ver etionamida
Tremin, 785
Tretinoina, 652, 684
Triamcinolona, 563, 569, 682
Tiamtereno, 339, 397
Triazolan, 743, 846
Tribendimidina, 1000
Triclabendazol, 994
Trifamox, 1066
Trifluperazina, 813
Trifluperidol, 818
Triflupromazina, 816
Trifluridina, 1121
Triglicéridos, 98
Trihexifenidilo, 782, 785
Trilafon, 199, ver perfenazina
Trilostano, 570
Trimazosina, 230, 234
Trimebutina, 414, 423
Trimetafan, 191, 193
Trimetazidina, 320
Trimetrexato, 986, 12oo
Trimepramina, 828
Trinitrato de glicerilo, 309
Trinordiol, 633
Triostat, 578
Trioxaleno, 679
Triperidol, ver trifluperidol
Tripanavir, 1135
Triptorelin, 542
Triquilar, 633
Trizoralen, 679
Tritase, ver ramipril
Trítico, ver trazodona
Trombopoyetina, 881
Tromboxanos, 443
Trometamina, 941
Tropicamida, 265
Tropiesteron, 210
Trobafloxazina, 110
Troban, ver trobafloxazina
Truxa, ver levofloxazina
Tryptanol, ver amitriptilina
Tuaminoheptano, 223
Tubarine, ver tubocurarina
Tubenamide, ver etionamida
Tubocurarina, 863
Tuscalman, 381
Tylenol, ver paracetamol
Tylin, 534

U

Ufend, ver voriconazol
Ulcemet, ver cimetidina
Ultiva, ver remifentanilo
Ultracef, ver cefradoxilo
Ultralan, ver fluocortolona
Ultracortenol, 569
Unasyn, 1066

Uniplant, ver nomegestrol
Urbadan, ver clobazan
Urecolina, 255
Urofolitropina, 555
Urokinasa, 875
Urolic, ver febuxostat
Urosin, ver alopurinol
Uroxol, ver ácido oxolínico
Uterotónicos, 429

V

Vacunas, 1159
Vaglivose, 601, 604
Valaciclovir, 1120
Valcyte, ver valgaciclovir
Vallestril, ver metalenestril
Valganciclovir, 1120
Valium, ver diazepan
Valproato, 772
Valsartan, 333, 353
Valtarán, 353
Valtrex, ver valaciclovir
Vamicamida, 266
Vancocina, ver vancomicina
Vancomicina, 1093
Vaniqa, ver eflornitina
Vanlafaxina, 835
Vanquim, ver pirvinio
Vantal, 526
Vardenafilo, 66
Varenicline, 255
Vasocar, 233
Vasopresina, 546, 698
Vasoxil, 227
Vectorex, 108
Vecuronio, 863
Velaral, ver loperamida
Velban, ver vinblastina
Venlafaxina, 90
Ventana terapéutica, 118
Ventolin, ver salbutamol
Vepesid, ver etoposido
Veracef, ver cefradina
Verapamilo, 289, 299, 310, 314, 349
Vernakalant, 303
Vesamicol, 193
Vesicare, 266
Vesprin, ver triflupromazina
Vfend, ver boriconazol
Viagra, ver sildenafilo
Vibramicina, ver doxiciclina
Victosa, ver liraglutide
Vida media, 49
Vidarabina, 1121
Videx, ver didanosina
Vigabatrina, 772
Vika, ver levonorgestrel
Viloxazina, 835
Vimpat, ver facosamide
Vinblastina, 1220
Vincristina, 1219
Vindesina, 1220
Vinorelbine, 1220
Violeta de genciana, 1178
Vira- A, ver vidarabina
Viraspt, ver nelfinavir
Viramune, ver nevirapina
Virazol, ver ribavirina
Viread, ver tenofovir
Virptic, ver trifridina
Visina, 223
Visken, ver pindolol
Vistaril, ver hidroxizina
Vitaminas, 651:
  A, 652
  B, 661
  B6, 664
  B12, 665
  C, 668, 880
  D, 591, 655
  E, 656
  K, 658, 875, 882
Vivactil, ver protriptilina
Vivalan, ver viloxazina
Vivitrol, ver naltrexona
Vogalene, ver metopomazina
Voltaren, ver diclofenaco
VM, 26, 1212
VP, 16, 1212
Voriconazol, 1111
Vorozol, 617, 625

W

Warfarina, 872
Wellbutrin, ver bupropion
Wellferon, 493
Winadeina, 532
Winadol, 532
Winstrol, ver estanozolol
Wintomilon, ver ácido nalidíxico
Witchall, 385

X

Xalactan, ver latanoprost
Xamoterol, 193
Xanax, ver alprazolam
Xatral, 233
Xenical, 227
Xenobiótico, 35
Xenon, 711
Xilitol, 606
Xilocaina, ver lidocaína
Xilometazolina, 223
Xipamida, 338
Xuzal ver levocetirizina

Y

Yaz, 633
Yazmin, 633
Yectofer, ver hierro
Yodipamida, 953
Yodo, 581, 1176
Yodosforos, 1176
Yoduro, 953
Yofendilato, 953
Yohimbina, 193, 235
Yomesan, ver niclosamida
Yotalmato, 953
Yutopar, ver ritodrina

Z

Zacoprida, 205, 414
Zactrim, ver etoheptazina
Zafirlukast, 371
Zalain, ver sertaconazol
Zalcitabina, 1132
Zaleplon, 741, 745
Zanamivir, 1121
Zanidip, 350
Zanosar, ver estreptozocina
Zantac, 402
Zantiren, 355
Zelmac, 423
Zeledronato, 193
Zemplar, 592
Zemuron, ver rocuronio
Zenapax, 498
Zentel, ver albendazol
Zentius, ver citalopram
Zenusin, 350
Zeranol, 615
Zerit, ver estavudina
Zestril, 332
Zetix, ver eszopiclona
Ziagen, ver abacavir
Zidobudina, 1130
Zileuton, 371, 446
Zimaquin, ver clomifeno
Zinc, 951
Zinnat, ver cefuroxima
Ziprasidona, 819
Zitromax, ver azitromicina
Zocor, ver simbastatina
Zofenopril, 328
Zofran, 210, ver ondansetron
Zolmitriptan, 207, 209
Zolof, ver cetralina
Zolpidem, 741, 745
Zomig, 207
Zonisamida, 776
Zotepina, 820
Zovirax, ver aciclovir
Zuclopentixol, ver clopentixol
Zurcal, 404
Zyprexa, ver olanzapina
Zyrtec, ver cetirizina
Zyvox, ver linezolid.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO