

Tortilla de Pastillas

FARMACOLOGÍA

Victoria Arquero Jimenez
Laura González Marín
Paloma Leiva Gemar
Nerea Lobato Domínguez
María Macías Ramírez
Ana Merino Mayo
Irene Pérez Serrano
Sergio Puya Amate

José Pedro de la Cruz Cortés
José Antonio González Correa
Laura Ortega Hombrados
M^a Dolores Rodríguez Pérez
Ana María Sánchez Tévar
Cristina Verdugo Cabello



© UMA Editorial. Universidad de Málaga
Bulevar Louis Pasteur, 30 (Campus de Teatinos) - 29071
Málaga www.umaeditorial.uma.es

© Los autores

ISBN: 978-84-1335-421-7

Publicado en junio de 2025.



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons: Reconocimiento - No comercial - (cc-by-nc):

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>

Esta licencia permite a los reutilizadores distribuir, remezclar, adaptar y desarrollar el material en cualquier medio o formato únicamente con fines no comerciales y siempre que se otorgue la atribución al creador.

RESUMEN

A continuación presentamos un proyecto emprendido por el departamento de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. En colaboración con estudiantes de enfermería, para la elaboración de un material de texto y visual completamente original, destinado a los estudiantes de Ciencias de la Salud en aquellas asignaturas que traten con la disciplina afín al departamento. Estos apuntes se han elaborado con una intención didáctica y de apoyo al estudiante, así como de divulgación científica, siguiendo la directiva de profesores experimentados en la materia y reconocidos, este material ha sido revisado y orientado en base a la enseñanza de la farmacología. A continuación, presentamos el siguiente índice detallando los temas que componen la obra y los recursos que esta ofrece al estudiante.

PALABRAS CLAVE / KEYWORDS

Farmacología, apuntes sanitarios, universitarios, medicina, enfermería, medicamentos, fármacos, reacciones adversas, salud farmacológica.

Pharmacology, health notes, university, medicine, nursing, medications, drugs, adverse reactions, pharmacological health.

COORDINADORES DEL PROYECTO

José Antonio González Correa

Laura Ortega Hombrados

Nerea Lobato Domínguez

Sergio Puya Amate

Índice

TEMA 1: INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA.....	8
¿QUÉ ES LA FARMACOLOGÍA?.....	8
¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO?.....	8
Composición de un medicamento.....	8
TÉRMINOS GENERALES.....	8
DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO.....	9
Etapa preclínica.....	9
Etapa clínica.....	9
Farmacovigilancia.....	10
NOMBRE DE LOS FÁRMACOS.....	10
¿Cómo surge un fármaco genérico?.....	10
VÍA DE ADMINISTRACIÓN.....	11
PREPARADOS FARMACÉUTICOS.....	12
Sólidos.....	12
Semisólido.....	13
Líquidos.....	13
Gaseoso.....	14
TEMA 2: FARMACOCINÉTICA.....	15
PARÁMETROS Y CONCEPTOS BÁSICOS.....	15
Rango terapéutico (Rt).....	15
Área bajo la curva (ABC).....	16
Semivida de eliminación ($t_{1/2}$).....	16
Posología.....	16
LADME.....	16
Liberación.....	16
Absorción.....	16
Distribución.....	18
Metabolización o Biotransformación.....	20
Excreción.....	21
CASOS PRÁCTICOS Y ACLARACIONES.....	22
Casos Prácticos.....	22
TEMA 3: FARMACODINAMIA.....	24
PARÁMETROS Y CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACODINAMIA.....	24
TIPOS DE REACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR.....	25
TEMA 4: REACCIONES ADVERSAS.....	26
REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM).....	26
MECANISMOS GENERALES DE PRODUCCIÓN DE EFECTOS INDESEADOS.....	27
Efecto colateral.....	27
Efecto secundario.....	28
Sobredosificación.....	28
Idiosincrasia.....	29
Hipersensibilidad.....	29
Farmacodependencia.....	29

Toxicidad directa.....	30
MONITORIZACIÓN DE UN FÁRMACO.....	30
TEMA 5: ANTIBIÓTICOS.....	32
DEFINICIÓN E IMPACTO ECOLÓGICO.....	32
TRIÁNGULO DE DAVIS.....	32
CONCEPTOS BÁSICOS.....	33
FARMACOCINÉTICA - FARMACODINAMIA.....	34
ANTIBIÓTICOS: CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES.....	35
β-lactámicos.....	35
Macrólidos.....	40
Quinolonas.....	42
Aminoglucósidos.....	44
Glucopéptidos.....	45
OTROS FÁRMACOS USADOS EN CLÍNICA.....	47
1. SULFAMIDAS.....	47
2. TETRACICLINAS.....	48
3. LINCOSAMIDAS.....	49
4. FENICOLES.....	49
5. NITROIMIDAZOLES.....	49
6. LINEZOLID.....	50
TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS.....	50
ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA PATOLOGÍA.....	51
Tipos más frecuentes.....	51
Pseudomonas.....	52
RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....	52
TEMA 6: ANTIFÚNGICOS.....	53
MICOSIS.....	53
CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIFÚNGICOS.....	54
Grupo de antibióticos.....	54
Grupo de Azoles.....	57
Grupo de Pirimidinas Fluoradas.....	58
Grupo de Alilaminas.....	59
Otros.....	60
TEMA 7: ANTIVIRALES.....	61
CLASIFICACIÓN ANTIVIRALES NO VIH.....	61
Clasificación Antivirales no VIH, según uso clínico.....	61
TRATAMIENTO CONTRA LA GRIPE Y EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.....	63
TRATAMIENTO CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB).....	63
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (VHC).....	64
Resumen de consideraciones del tratamiento VHC.....	65
ANTIVIRALES ANTI-VIH.....	65
CLASIFICACIÓN DE ANTIVIRALES ANTI-VIH.....	66
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI) (los primeros que aparecieron).....	66
Inhibidores de la Proteasa (IP).....	66
Inhibidores de la entrada.....	67

Inhibidores de la Integrasa (INI) (Para dar diferentes opciones terapéuticas según la fase del virus).....	67
PAUTAS DEL TRATAMIENTO DE INICIO CONTRA EL SIDA (las más utilizadas).....	67
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ANTIVIRALES ANTI-VIH.....	68
Mecanismo de acción de los fármacos.....	68
Resto de características más relevantes.....	69
TEMA 8: ANTITUBERCULOSOS (TBC).....	70
FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA.....	70
FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA.....	70
¿CUÁLES SON LOS FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA?.....	71
¿CUÁLES SERÍAN LOS OBJETIVOS DE LA TERAPÉUTICA ANTITUBERCULOSA?.....	71
QUIMIOPROFILAXIS.....	72
¿Cuándo se administra quimioprofilaxis ante la sospecha de contacto con un paciente infectado?.....	72
TRATAMIENTO TUBERCULOSIS LATENTE.....	73
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA.....	74
TRATAMIENTO TUBERCULOSIS DE GÉRMENES MULTIRRESISTENTES.....	75
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE.....	75
Premisas para el tratamiento de la TB-XDR.....	75
FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA.....	76
Isoniazida (H).....	76
Rifampicina (R).....	77
Pirazinamida (Z).....	77
Etambutol (E).....	77
Estreptomina (S).....	77
TEMA 9: FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS.....	79
AINE.....	79
Características de los AINE.....	81
GLUCOCORTICOIDES.....	82
Características de los glucocorticoides.....	83
TEMA 10: FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO.....	86
TIPOS DE FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE SNC Y MECANISMO DE ACCIÓN.....	86
Estimulantes.....	87
Fármacos cerebroactivos (fármacos antialzheimer).....	88
Opiáceos.....	89
Antidepresivos.....	93
Fármacos ansiolíticos o hipnóticos.....	95
Fármacos tranquilizantes mayores o neurolépticos.....	99
Fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes (FAE).....	101
Fármacos antiparkinsonianos (FAP).....	103
TEMA 11: SISTEMA DIGESTIVO.....	105
TIPOS DE GASTROPROTECTORES.....	106
FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA.....	107
Inhibidores de la secreción gástrica (antisecretores).....	107
Neutralizadores de la secreción gástrica (alteran el pH gástrico, disminuyendo la acidez).....	108

Protectores de mucosa.....	109
Tratamientos erradicadores de H. pylori.....	109
FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD INTESTINAL.....	109
Fármaco procinético.....	109
Fármacos antieméticos.....	110
Fármacos antidiarreicos.....	110
Fármaco laxante.....	111
FARMACOLOGÍA DE LAS EII: COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN.....	113
Tratamiento.....	114
Explicación sencilla:.....	115
Conclusión:.....	115
TEMA 12: SISTEMA RESPIRATORIO.....	116
FÁRMACOS BRONQUIALES.....	116
Broncodilatadores.....	117
Antiinflamatorios bronquiales.....	120
DISPOSITIVOS.....	122
ANTITUSÍGENOS.....	122
MUCOLÍTICOS - EXPECTORANTES.....	123
TEMA 13: TRATAMIENTO DE LA DIABETES.....	124
GRUPOS FARMACOLÓGICOS PARA ABORDAR LA DIABETES MELLITUS.....	124
Metformina.....	125
Secretagogos.....	125
Inhibidores de alfa glucosidasa.....	126
NUEVOS FÁRMACOS.....	126
INSULINAS.....	127
TEMA 14: HIPOLIPEMIANTES.....	129
HIPOLIPEMIANTES QUE DISMINUYEN LA ABSORCIÓN INTESTINAL.....	130
Resinas de intercambio iónico.....	130
Ezetimiba.....	131
HIPOLIPEMIANTES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.....	131
Estatinas.....	131
Fibratos.....	131
AGPI omega- 3.....	132
EVOLOCUMAB.....	132
TEMA 15: FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR.....	133
ARRITMIAS.....	134
Antiarrítmicos.....	135
INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	138
Fármacos inotrópicos.....	138
Diuréticos.....	140
Vasodilatadores.....	142
ANTITROMBÓTICOS.....	148
Clasificación Antitrombóticos.....	148
Glosario.....	155
Bibliografía.....	159

TEMA 1: INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

(Autor: José Pedro de la Cruz Cortés)

¿QUÉ ES LA FARMACOLOGÍA?

Es la ciencia que estudia los medicamentos y sus efectos sobre los procesos biológicos. Su principal interés radica en los mecanismos por los cuales un fármaco produce un efecto beneficioso y una labor de prevención dentro de la salud humana.

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO?

Es cualquier sustancia o conjunto de estas que producen un efecto beneficioso (B) o preventivo (P), principalmente referido en los sistemas biológicos humanos, con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas o establecer un diagnóstico.

Composición de un medicamento

- **Principio activo:** Es la sustancia que produce el efecto farmacológico, inmunológico o metabólico, provocando un **cambio en el organismo** que proporciona un efecto **curativo o preventivo**.
- **Excipiente:** Es la **materia inactiva que vehiculiza el principio activo** y aporta las características **organolépticas** del medicamento (forma, sabor, disolución, textura...). No produce ningún efecto en el organismo, aunque pueden causar reacciones indeseadas debido a alergia o intolerancia a los mismos (como pudiera ser aquellos que contienen cebada o lactosa). Algunos ejemplos de excipiente son suero fisiológico o glucosado o agua destilada.

Para buscar la función de cada principio activo, la **Agencia Española Del Medicamento (AEMPS)** cuenta con un centro de información de medicamentos autorizados (**CIMA**).

TÉRMINOS GENERALES

- **Out of label:** Este término hace referencia al **empleo de un fármaco fuera de su indicación en ficha técnica**. Un ejemplo de ello es la aspirina, según las indicaciones del ácido acetyl salicílico en su ficha técnica, éste era un medicamento antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Posteriormente, unos investigadores descubrieron que a dosis bajas evitaba y evita eventos cardiovasculares. Una vez comprobado, esta nueva indicación se añadió a su ficha técnica, pasando a ser la principal.

Así, podemos ver que el mundo del medicamento está en continua evolución y siempre respaldado por la evidencia científica.

- **Biofase:** Lugar de efecto de un fármaco.
- **EFG:** En España las siglas **EFG** sirven para denominar a los medicamentos genéricos, que suelen ser **más baratos que su comercial**.

- **Prospecto:** Información destinada a los pacientes.
- **Ficha técnica:** Información destinada a los sanitarios, más amplia, compleja y técnica. Aporta las indicaciones del producto, no pudiéndose utilizar con finalidades distintas a las indicadas, salvo su consideración de out of label.

DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO

IDEA INICIAL 	DESARROLLO PRECLÍNICO 	DESARROLLO CLÍNICO 	APROBACIÓN POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS 	FARMACO-VIGILANCIA 
<ul style="list-style-type: none"> • Surge una idea • Se patenta y queda registrada durante 20 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Es la primera fase de la investigación, realizada en cultivos celulares o animales. • Consiste en demostrar: beneficios grandes (B) frente riesgos pequeños (r) • Si el riesgo es demasiado grande, la investigación cesa. 	<p>Consiste en demostrar en humanos B/r</p> <p>FASE 1: Se experimenta en voluntarios sanos</p> <p>FASE 2: Se experimenta en voluntarios enfermos sin comorbilidades asociadas</p> <p>FASE 3: Se experimenta en voluntarios enfermos crónicos con comorbilidades (graves)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La AEMPS y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) evalúan toda la evidencia científica. • Si se aprueba, se autoriza su venta. 	Vigilancia del fármaco tras su comercialización
8-12 años				Toda la vida
20 años de patente				

Etapa preclínica

Realizado sobre muestras de animales y muestras biológicas. Como resultado, se debe obtener un gran beneficio (B) y un riesgo pequeño (r). Esta etapa, a su vez, se divide en tres partes:

- **Fase in vitro:** Se llevan a cabo interacciones químicas, estudios sobre cultivos y experimentos en órganos aislados sin el animal completo.
- **Fase ex vitro:** Se llevan a cabo estudios de farmacocinética, estudios de dosis-efectos, reacciones adversas principalmente, utilizándose el animal completo con un fármaco durante un tiempo, para luego obtener el órgano que nos interesa y mirar la acción del fármaco.
- **Fase in vivo:** Se realiza el estudio sobre modelos de enfermedad en animales.

Etapa clínica

Etapa que a su vez se divide en tres fases:

- **1ª Fase:** Se trabaja con voluntarios sanos y jóvenes (preferentemente) para evidenciar los riesgos. Si se comprueba que el fármaco mantiene un riesgo pequeño y no provoca algún daño, se pasa a la siguiente fase.

- **2ª Fase:** Se comienza a incorporar un número limitado de personas con pocas patologías en fase de inicio, controladas, muy concretas y no asociadas a otras comorbilidades (solo hipertensos, solo diabéticos, solo con EPOC...). La finalidad consiste en apreciar mejor los riesgos y garantizar seguridad y eficacia.
- **3ª Fase:** Se llevan a cabo ensayos confirmatorios en un amplio número de pacientes con la enfermedad en una fase más compleja o crónica. El objetivo de esta fase es comparar el efecto del nuevo medicamento frente a otros existentes, así como con placebos (solo en algunos casos). Así, se comprobará que hay un beneficio grande y riesgo pequeño (B/r), o al menos que ese riesgo no sea mayor que el que presentan otros medicamentos.

El tiempo transcurrido entre el tiempo 0 (idea inicial) y la comercialización es de media entre 8 y 12 años. Esta primera comercialización del fármaco se produce mediante la patente, la cual tiene una exclusividad durante 20 años, por lo que ningún laboratorio farmacéutico puede “copiar” el medicamento.

Farmacovigilancia

Desde la comercialización comienza el proceso de farmacovigilancia, que durará toda la vida o al menos hasta que el fármaco se retire del mercado por alguna razón. La finalidad de la farmacovigilancia es evitar y prevenir los efectos adversos que puedan producir los medicamentos, para no causar daños en la población. La notificación de las posibles reacciones adversas es responsabilidad tanto de los laboratorios y sanitarios como del resto de la población, para lo cual la AEMPS dispone de un apartado de información y notificación en su página web.

NOMBRE DE LOS FÁRMACOS

Nombre químico: Especifica la estructura química del fármaco (**Ej: Ácido Acetilsalicílico = Aspirina**).

Nombre comercial: Es el nombre que le da el fabricante original.

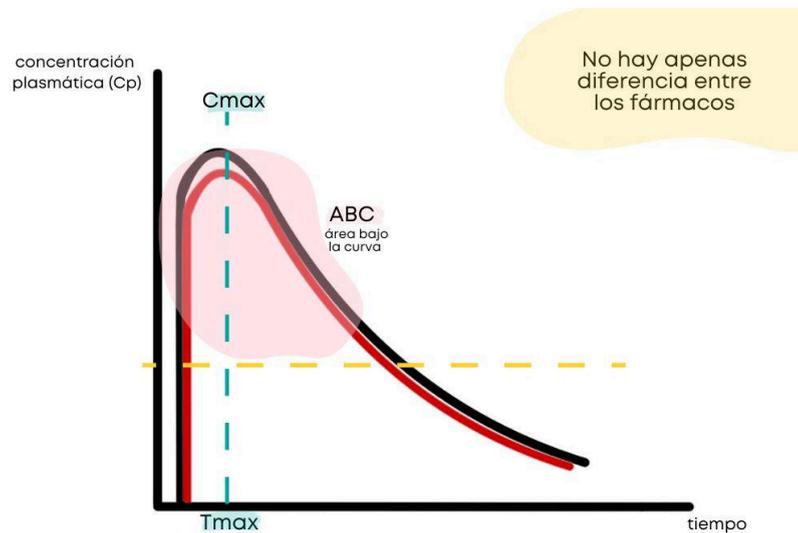
Nombre genérico: Es el nombre oficial elegido por la **USAN** (United States Adopted Name) para denominar un fármaco dentro de un **vocabulario dirigido a profesionales sanitarios**; también informa sobre la clase de fármaco (**Ej: Oxacilina → Penicilina**). En España, las siglas **EFG** sirven para denominar a los medicamentos genéricos, que suelen ser **más baratos**.

¿Cómo surge un fármaco genérico?

Cuando un fabricante pasa el periodo de 20 años, caduca la exclusividad del fármaco original. Es entonces cuando **los fabricantes de genéricos pueden presentar una solicitud abreviada de comercialización**, donde deben demostrar que el **genérico** presenta **bioequivalencia con respecto al de marca original**. Estos fármacos son más baratos al no tener el gran coste que supone la investigación, a diferencia del laboratorio que investigó y sacó a comercializar el fármaco con exclusividad.

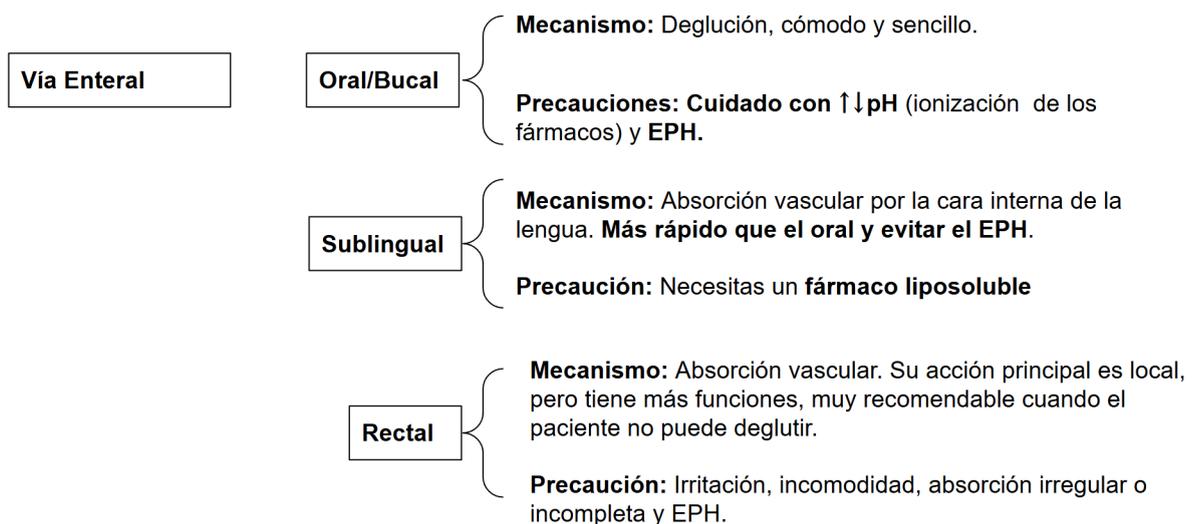
La bioequivalencia

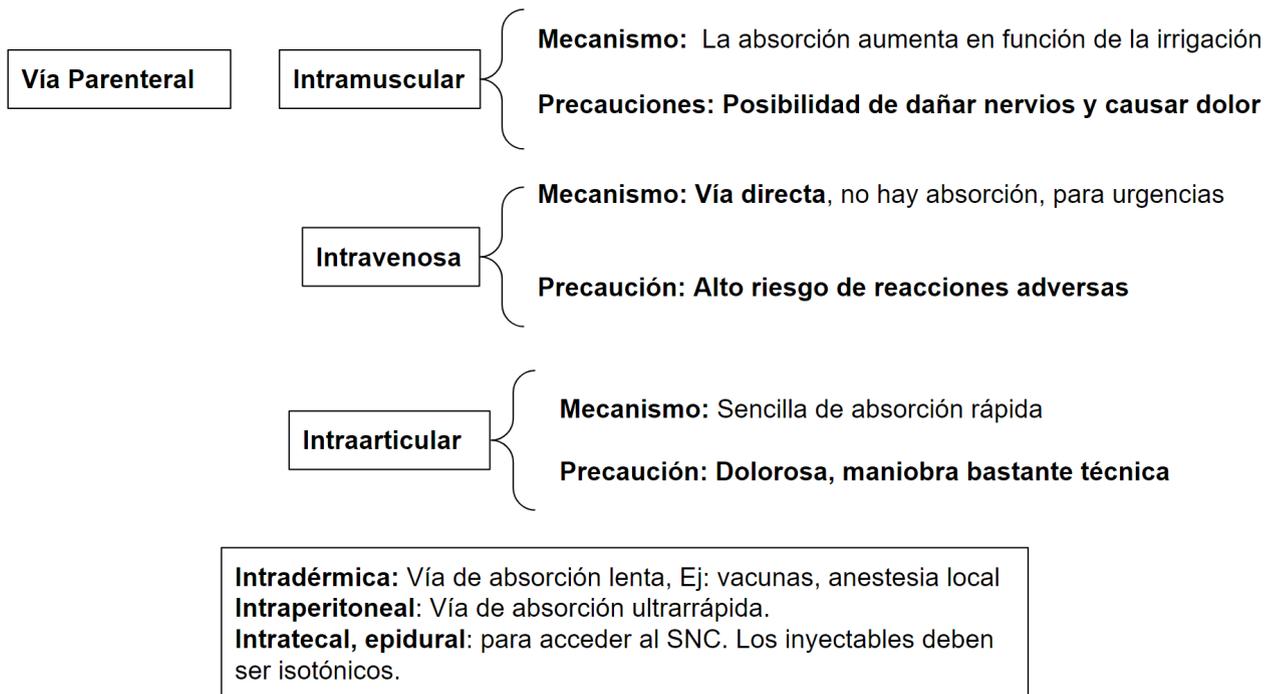
Es cuando se consigue superponer las curvas del **genérico** y el **original**. Y obtenemos que, es decir: **Mismo tiempo en producirse el efecto**. Misma concentración máxima (**misma eficacia**). **Misma duración del efecto**.



VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Se distinguen dos vías principales, la enteral y la parenteral. Dependiendo de las circunstancias podemos utilizar cualquiera, pero la habitualmente más usada es la oral y, en muchas ocasiones, si por esta vía no podemos administrar el fármaco, se recurre a otras. (EPH = efecto de primer paso)





Vía Inhalatoria: Vía rápida, gracias a su gran superficie de absorción. Principalmente produce efectos locales.

Vía Transdérmica, tópica y ótica.

***Importante*:**

Los antibióticos nunca se administran mediante un bolo intravenoso, siempre diluidos en suero. Pues la mayoría producen flebitis, y se tienen que administrar lento.

El tamaño de la pastilla se ve condicionado por la potencia farmacológica. Cuanto menor sea esta, mayor potencia farmacológica (esta comparación afecta a fármacos del mismo grupo terapéutico).

PREPARADOS FARMACÉUTICOS

Son diferentes formas de presentación de un medicamento, adecuado a la situación del paciente. Por ejemplo, no es lo mismo administrar un fármaco a un bebé que a un paciente adulto.

Sólidos

- **Comprimido:** Obtenidos por compresión mecánica de uno o varios principios activos con adición de diversos excipientes. Existen varios tipos de comprimidos:
 - **Convencional:** Poseen un recubrimiento entérico para evitar la acidez gástrica (**No deben triturarse o partir los Sistema OROS/difusión controlada, ya que se reduciría la función protectora**).

- **Efervescentes:** Reaccionan en presencia de agua. (**Mayor absorción**)
 - **Masticables:** Cuando alguien tiene dificultades para la deglución, el principio activo se disuelve y digiere en el estómago. Su sabor es grato.
 - **Bucales y Sublinguales:** El fármaco se libera y se absorbe rápidamente en la cavidad bucal. (**Evita el EPH**)
 - **Vaginal:** Se absorbe a través de la mucosa vaginal, por ejemplo, el anillo vaginal.
- **Cápsulas:** Cubiertas de gelatina dura o blanda, contienen medicamentos en **forma de polvo (cápsula dura) o líquido (cápsula blanda)**. La cubierta se disuelve en el líquido gastrointestinal y libera el fármaco para que pueda ser absorbido.
 - **Polvos y granulados** (Mayor facilidad para tragar).
 - **Parches Transdérmicos:** Liberan fármaco gradualmente en la piel gracias a un **sistema de membrana de control de velocidad** que regula la difusión. (Ideal para fármacos potentes a dosis bajas y muy liposolubles). **Evita EPH.**

Semisólido

- **Pomadas:** Uso contenido acuoso en baja cantidad, ideal para **lesiones secas** y áreas de **piel gruesa**.
 - Ungüento: Es una pomada sin agua, **contraindicado en zonas infectadas** o con riesgo de infección. Ideal para ablandar **escamas y costras**.
- **Pastas:** Mezcla de polvo y grasa.
- **Crema:** Parecido a las pomadas, utilizan agua y tienen una acción refrescante en **lesiones agudas o húmedas**, áreas de **piel fina**.
- **Geles:** Líquidos gelificados, es un producto coloidal (**mezcla no homogénea**). Ideal para **áreas pilosas, cara, heridas exudativas, lesiones agudas**.
- **Supositorios/óvulos:** se disuelve gracias a la T^º corporal. Se pueden administrar a través de vía rectal, vaginal y uretral. Incómodos de administrar, difíciles y dolorosos, pero son muy útiles si no se puede utilizar la vía oral.

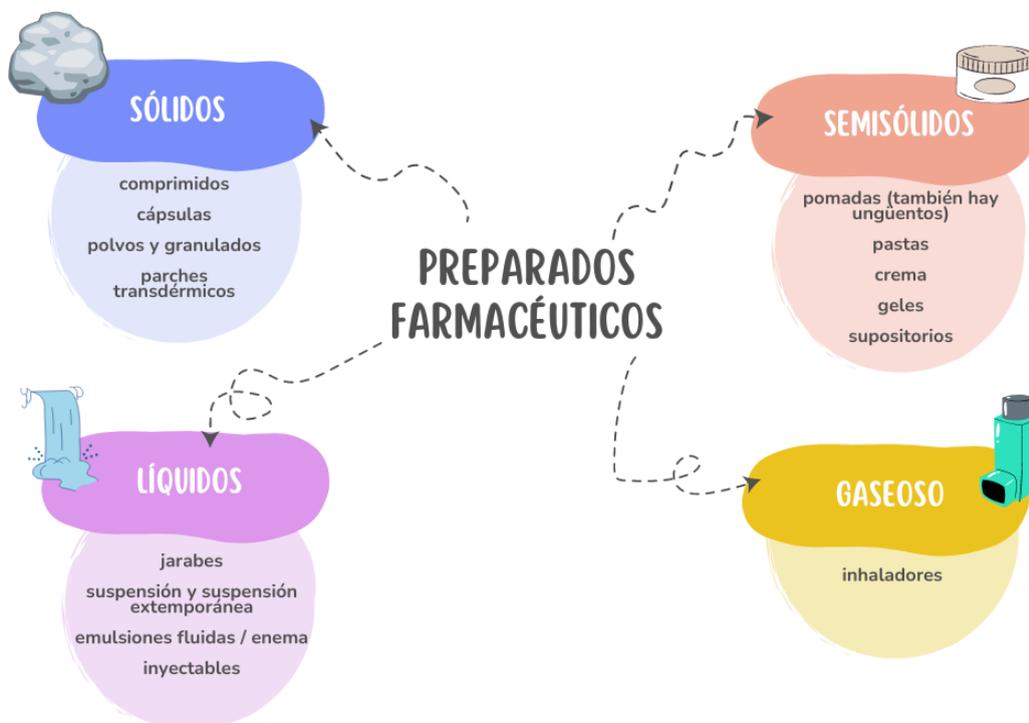
Líquidos

- **Jarabes:** Solución acuosa edulcorada, de dosificación fácil y liberación del principio activo rápida, ideal para niños. (**Mayor contaminación microbiológica por los conservantes adheridos y menor estabilidad del principio activo**)

- **Suspensión y suspensión extemporánea:** se prepara en el momento de ser administrada y los principios activos son poco solubles en agua.
- **Emulsiones fluidas (vitaminas) // Enema (es la administración de un líquido en el recto a través de un pequeño tubo)**
- **Inyectables:** Son disoluciones estériles, que se utilizan en caso de urgencia **cuando la vía enteral es disfuncional (garantizan la liberación precisa de principios activos en la zona local o diana).**

Gaseoso

- **Inhaladores:** Especialmente útiles para enfermedades respiratorias. El P. activo es **muy pequeño** y está suspendido en un gas inerte a presión. **Ej: Anestesia general.**



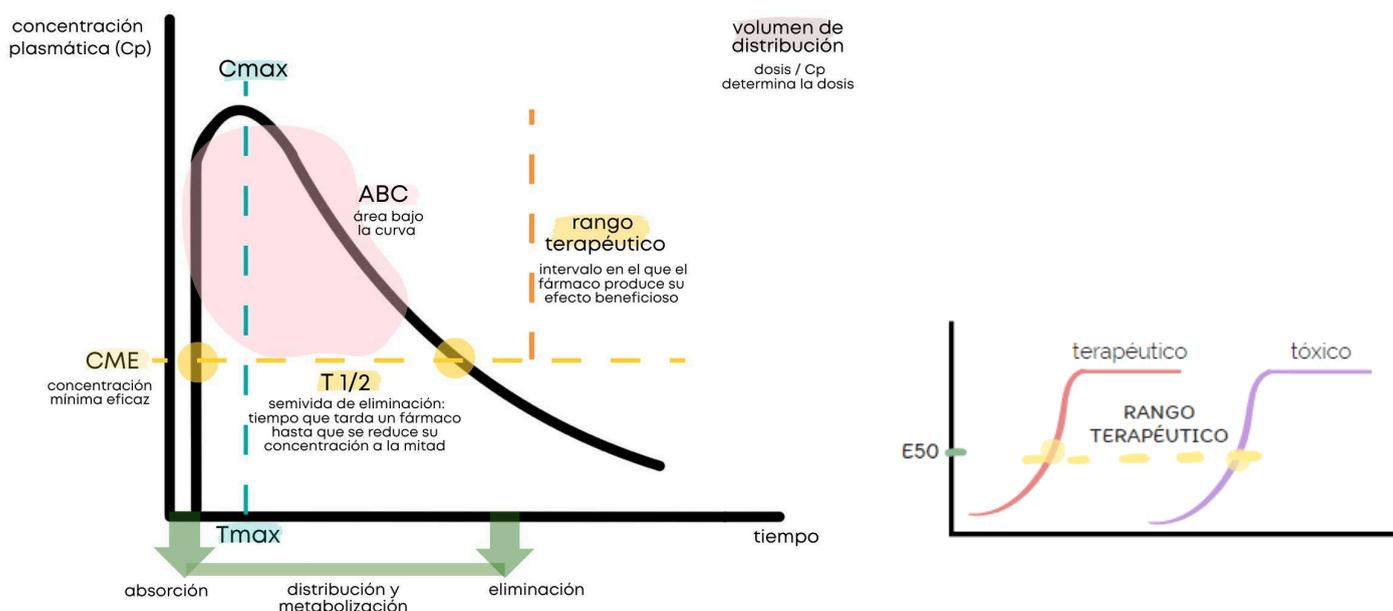
(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 2: FARMACOCINÉTICA

(Autor: Laura Ortega Hombrados)

Es el estudio del movimiento del fármaco en el organismo; se centra en los cambios observados a nivel de **concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo**, que depende del proceso del **LADME** (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción).

PARÁMETROS Y CONCEPTOS BÁSICOS



Rango terapéutico (R_t)

El rango terapéutico es el rango que se encuentra entre la **concentración mínima tóxica (CMT)** y la **concentración mínima eficaz (CME)**. Por debajo de la **CME**, el fármaco no da lugar a una respuesta terapéutica. Mientras que por encima de la **CMT**, el efecto del fármaco puede ser muy elevado y llegar a ser tóxico.

Debemos tener en cuenta que para establecer el rango terapéutico hay que tener en cuenta dos concentraciones: una de efectos deseados y otra de toxicidad. Ambas concentraciones forman dos curvas. Cuanto más separadas dichas curvas, más seguro será el fármaco.

- **El índice terapéutico** se define como el cociente entre la **concentración mínima tóxica (CMT)** y la **CME**. Con lo que, índice terapéutico: CMT/CME . Cuanto mayor sea dicho índice, mayor seguridad presentará el fármaco. El objetivo terapéutico está encaminado a conseguir una eficacia máxima, pero sin riesgo de toxicidad.

Ej: El acenocumarol (Sintrom®) tiene un rango terapéutico muy estrecho, por lo que si no se controla la dosis, cabe la posibilidad de efectos adversos (hemorragia).

Área bajo la curva (ABC)

Un fármaco que posea una mayor ABC dentro del rango terapéutico debe administrarse menos veces, pues su efecto es más duradero.

Semivida de eliminación ($t_{1/2}$)

Se trata del tiempo que transcurre para que la concentración plasmática del fármaco disminuya a la mitad. Es decir, nos sugiere el tiempo de vida del medicamento en el cuerpo, por lo tanto **nos indica cada cuánto tiempo debemos administrar las dosis**. Definido desde cuando aparece la concentración mínima eficaz hasta que esta desaparece. Si la semivida de eliminación es elevada, quiere decir que el fármaco pasa más tiempo en el interior de nuestro organismo. Mientras que, si esta es muy baja, nos indica que el fármaco dura menos, por lo que habrá que reponerlo con mayor frecuencia.

Posología

Pauta terapéutica, es necesario respetar lo que se indica en el prospecto o lo que le recomienda el profesional (esto solo debe ocurrir de forma excepcional).

LADME

Liberación

Separación del excipiente y el principio activo, para que pueda ser absorbido. Hay distintos mecanismos de liberación dependiendo de las necesidades del paciente (ej.: **preparado Flash, de liberación muy rápida, o preparadores retard o depot, de liberación lenta**). Existen excepciones en las que no siempre ocurre la liberación, como **la vía intravenosa (vía directa)**, que no necesita ni liberación ni absorción.

Absorción

Paso del fármaco desde el lugar de administración al torrente circulatorio. Dependiendo del P_k del medicamento, que es la forma en la que se disocia en función del pH, se absorberá en mayor o menor proporción a nivel estomacal, intestinal, muscular o rectal.

Los fármacos administrados por vía oral (vía más común) se absorben a nivel de estómago y/o intestino. En cambio, en los administrados por otras vías (subcutánea, intramuscular, etc...), la absorción se realiza en dichos tejidos. Si el fármaco se administra intravenoso, no se produce el proceso de absorción (vía directa).

Es decir, la absorción va a depender principalmente de la forma del preparado farmacéutico, las características propias del F y la vía de administración (características propias del lugar de absorción), entre otros factores. **La velocidad de absorción** también se ve modificada por las mismas razones.

Características propias del F	
<p>Liposoluble</p> <p>Más permeables en las membranas y, por tanto, con mayor facilidad de llegar a la biofase (lugar de efecto). Más difíciles de excretar y de transportar por la sangre.</p>	<p>Hidrosoluble</p> <p>Menos permeables y más fácilmente excretables por el riñón, su transporte en sangre es más fácil y hay mayor dificultad para llegar a la biofase.</p>
<p>Ionización</p> <p>Las membranas biológicas generalmente presentan una determinada carga, que varía en función de las propias particularidades del medio y la composición de la membrana. Por tanto, si un F posee una alta constante de disociación, prevalecerá en su forma iónica (con carga), por tanto reducirá sus posibilidades de atravesar la membrana; sin embargo, los F que conserven su forma no iónica, penetrarán con mayor facilidad.</p> <p>Ej: El diazepam se absorbe mejor en el intestino porque tiene una naturaleza química básica (dado que en el intestino el ambiente es básico). La aspirina se absorbe mejor en el estómago, ya que es ácido y está en un medio ácido.</p>	

Otras características a tener en cuenta	
<p>Forma del preparado farmacéutico</p> <p>No es lo mismo la velocidad de absorción de un jarabe que ya está disuelto que la velocidad de absorción de un comprimido que debe disolverse.</p>	<p>Concentración o dosis</p> <p>Cantidad existente en el sitio de administración, que determina el gradiente de concentración (electroquímico) que va a empujar el medicamento a través de la membrana. Si se administra una cantidad muy pequeña, es probable que ese gradiente no se establezca o que dure muy poco. Por tanto, la absorción será menor.</p>
<p>Vía de Administración</p> <p>En las vías orales no es igual de rápido y efectivo administrar un fármaco vía sublingual que gastrointestinal.</p>	

Efecto de Primer Paso Hepático (EPH)

Es la transformación de una parte del fármaco a su paso por el hígado en metabolitos antes de alcanzar la circulación sistémica. Suele ocurrir en fármacos liposolubles y puede conducir a la inactivación, aunque más adelante lo veremos en mayor profundidad.

Biodisponibilidad

Cantidad inalterada de F que alcanza la circulación sistémica. Se ve afectada por la absorción

y/o la vía de administración, siendo mayor cuando la vía de administración elude el EPH.

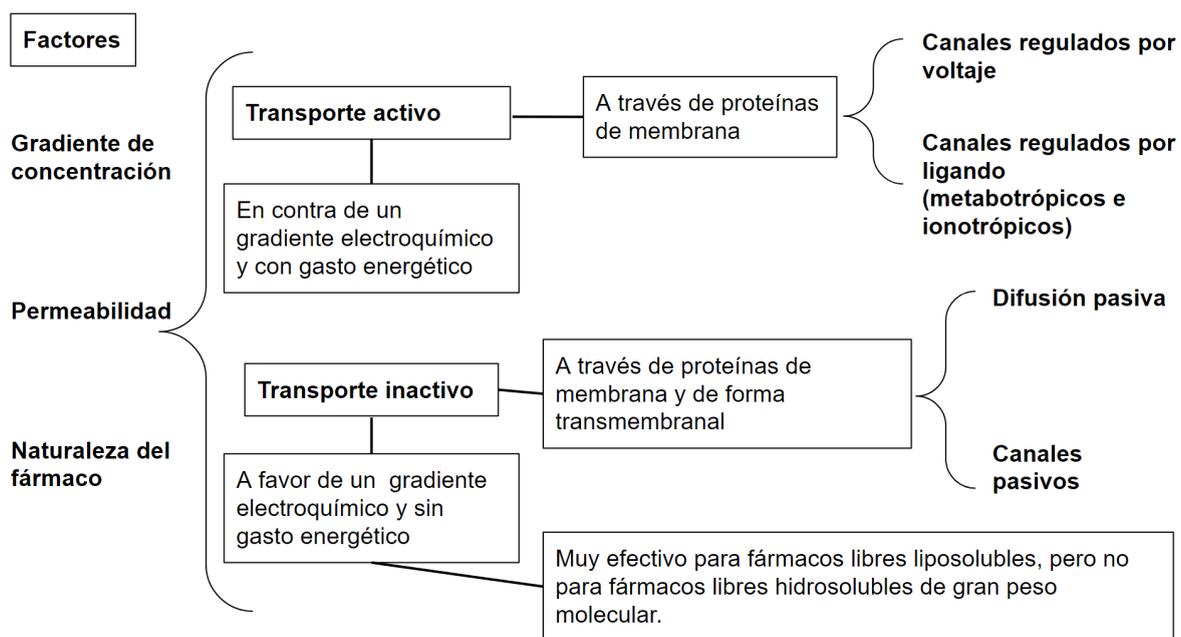
Un fármaco con una enorme biodisponibilidad es aquel que, de 100 moléculas administradas, llegan 98-99 a la circulación sistémica.

La biodisponibilidad depende principalmente de:

- **Citocromos P450 (CYP):** Familia de enzimas que se encargan de metabolizar los fármacos. (EPH)
- **Glicoproteína P (PGP):** Proteína de membrana que actúa como bomba expulsora de diversos fármacos. Podemos localizarla en las membranas apicales de la luz intestinal, además de en otros lugares como la barrera hematoencefálica.

Por tanto: **Biodisponibilidad = EPH (CYP) + PGP**

La absorción puede darse principalmente de dos formas, mediante transporte activo y transporte inactivo, más comúnmente esta última.



Distribución

Proceso por el cual el fármaco abandona la circulación y se reparte en órganos y tejidos. Podemos estudiarla a nivel vascular y tisular:

- **Distribución vascular:** el fármaco es vehiculado por la sangre.
 - 1. F-L (libre):** presenta actividad porque se encuentra libre y puede entrar en las células.

2. F-Pp (proteína plasmática): Se encuentra unido a proteínas plasmáticas (albúmina generalmente) para circular por la sangre, por lo que no tiene actividad. No presenta actividad, pues al estar junto a un elemento de gran tamaño no puede abandonar el torrente sanguíneo. Es importante recordar que los fármacos se unen a las proteínas plasmáticas en función de su afinidad por estas, lo que determina un porcentaje de unión constante que variará entre los distintos medicamentos.

- **Distribución tisular:** cuando el fármaco llega a la **biofase (lugar de efecto)** y penetra por los tejidos y células, uniéndose a dos tipos de proteínas:

1. F-Pt (estructural): se une a proteínas estructurales y permanece unido a estas a modo de "reserva", por lo que no tiene efecto.

2. F-Pt (receptores): El fármaco llega a las células y se produce la unión fármaco-receptor, la cual desencadena una serie de modificaciones mediadas por la activación de sistemas acoplados al receptor, produciéndose un efecto, ya sea terapéutico o adverso.

¿Qué determina la cantidad y el intervalo de las dosis?

- El peso/superficie corporal condiciona la dosis (a mayor peso, mayor cantidad).
- La metabolización.
- El volumen de distribución (**VD = dosis/Cp**): Es la capacidad del fármaco para distribuirse por el organismo, todo el fármaco que no está en el territorio vascular.

Un fármaco liposoluble tendrá mucha más facilidad para distribuirse, puesto que puede atravesar las membranas celulares con más facilidad, y el espacio intracelular es muy grande; por ello, **su concentración plasmática es baja y su volumen de distribución es alto.**

En cambio, los hidrosolubles se quedarían casi exclusivamente en el torrente sanguíneo al no poder atravesar las membranas con tanta facilidad.

Es decir, cuanto mayor Cp, menor VD, y viceversa.

El VD dependerá de la cantidad de fármaco que hay que administrar; por ello, nosotros debemos ajustar la dosis en función del volumen que se dispone para disolver el fármaco. Debido a esto, la dosis del fármaco se ajusta especialmente en función del peso o el área de superficie corporal.

Fenómeno de redistribución

Este fenómeno tiene lugar en **fármacos liposolubles**. El fármaco se encuentra inicialmente en el torrente sanguíneo, llega al tejido diana y produce su efecto, pero parte del mismo **se queda almacenado**. Una vez que **disminuye su concentración plasmática**, el fármaco abandona su reservorio y retorna **a la circulación**, produciendo un **efecto residual**. Generalmente, dicha acumulación se produce en tejido adiposo y la vuelta al plasma se produce por la existencia de un mayor gradiente en el tejido de almacenamiento.

Metabolización o Biotransformación

Conversión de un fármaco en uno o varios metabolitos, que pueden ser excretados. Principalmente, se produce a **nivel hepático** y **generalmente en fármacos liposolubles**. **Los fármacos hidrosolubles no suelen sufrir metabolización; estos se excretan de forma directa por vía renal.**

1. **Metabolitos Inactivos:** Son compuestos químicos residuales que carecen de actividad biológica, tras la metabolización del organismo de una determinada sustancia.

2. Metabolitos Activos

Ejemplo: Paracetamol tiene un metabolito activo que además es tóxico. Diazepam tiene un metabolito activo cuya semivida de eliminación es mayor que la del propio fármaco.

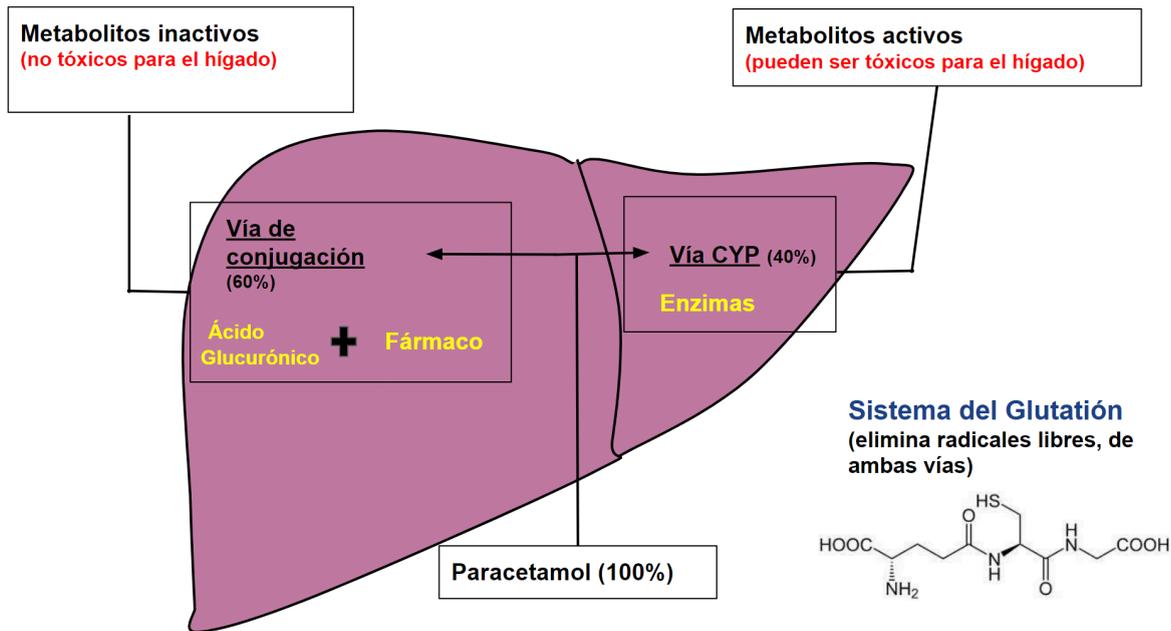
Profármaco: Fármaco que necesita ser metabolizado para presentar actividad (ej: Clopidogrel).

El hígado altera la estructura del fármaco y lo intenta convertir en una sustancia no activa y más hidrosoluble. Este proceso se encuentra dividido en dos fases.

1º Actuación de **enzimas CYP** (familia citocromo P450), las cuales intentan **convertir el fármaco en un metabolito no reactivo** y, además, **aumentan la hidrosolubilidad de la molécula (el metabolito)** para poder expulsarla por la orina. Si se consigue la suficiente hidrosolubilidad del metabolito, este será excretado vía renal; si no se consigue dicha hidrosolubilidad, el metabolito pasará a una segunda fase.

2º Fase de conjugación, consiste en **conjugarse al fármaco con una molécula de gran tamaño (ácido glucurónico)**, para poder **inactivarlo** y por ende **excretarlo**. Ya sea por vía renal o por vía digestivo-biliar.

El metabolito resultante puede ser activo o inactivo, como hemos nombrado con anterioridad. En ocasiones, **si se encuentra activado, puede provocar un efecto dañino en estructuras como el hígado**. En ese caso, el hígado emplea para la detoxificación el sistema del **glutati6n** (tripéptido con funciones reguladoras y antioxidantes).



En el caso del paracetamol, este llega al hígado y empieza la ruta metabólica en fase 2. En esta fase se produce la conjugación con ácido glucurónico, inactivando al paracetamol. A continuación, el paracetamol se metaboliza en fase 1 por el citocromo P450 y aparecen los metabolitos activos, que potencian la hepatotoxicidad, provocando la necrosis de los hepatocitos. En consecuencia, el paciente presentaría una hepatopatía fulminante.

Habitualmente, a dosis inferiores a 4 g/día, el paracetamol se metaboliza vía conjugación y el metabolito resultante de la fase I no alcanza concentraciones suficientes para causar daño. En casos de dosis altas, como mecanismo compensatorio, el glutatión se une a los metabolitos activos, anulándolos para evitar la toxicidad. Pero al ser una dosis alta, el glutatión se satura, impidiendo metabolizar los metabolitos activos. Finalmente, todo esto conlleva la necesidad de trasplante hepático.

Excreción

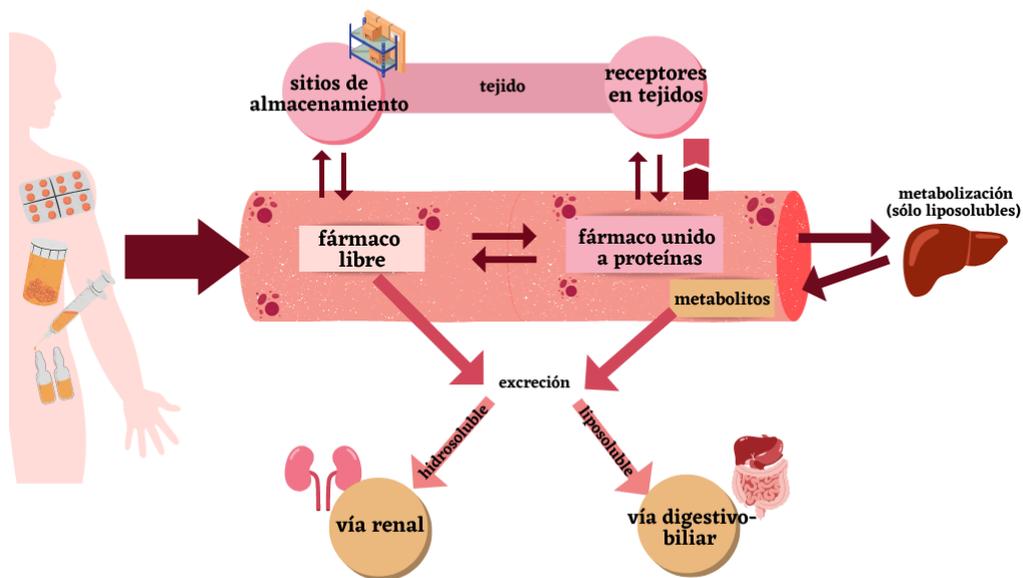
Expulsión del fármaco libre o sus metabolitos, por principalmente dos vías: renal (**orina**) y **digestivo-biliar (heces)**.

La principal vía de excreción es el riñón, pero sólo los fármacos muy hidrosolubles y los metabolitos hidrosolubles pueden ser excretados por esta vía.

En el caso de los metabolitos liposolubles, su vía de eliminación será la digestivo-biliar (fármaco transportado al interior de la bilis y excretado vía digestivo-biliar a través de las heces).

¿Puede un fármaco liposoluble excretarse por vía renal?

El fármaco en sí no, porque es liposoluble. Pero si tras su metabolización da lugar a metabolitos hidrosolubles, sí podrá ser expulsado por vía renal.



CASOS PRÁCTICOS Y ACLARACIONES

A la hora de administrar fármacos debemos ser conscientes del efecto que tienen estos sobre los propios **factores farmacocinéticos (ADME)**; de hecho, las dosis están ajustadas a dichas características.

Ej: Podemos tener dos fármacos, **A y B**, en el cual **A** provoque un aumento de la metabolización de **B**. Por tanto, **B** produciría un efecto muy bajo porque se eliminaría con mayor facilidad y, además, en forma de metabolito puede no presentar actividad (**en el caso en el cual B no fuese un profármaco**).

También puede ocurrir que un fármaco A induzca (aumente) el metabolismo de un fármaco B, viéndose disminuida la concentración plasmática de éste y, por tanto, su efecto.

Casos Prácticos

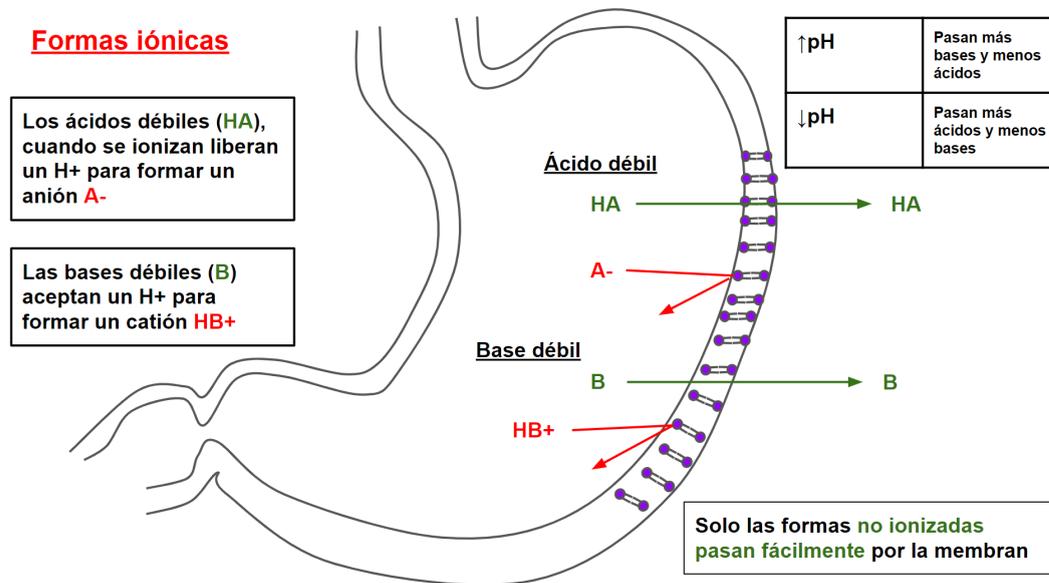
1. Paca es una paciente que presenta fibrilación auricular (FA). Se medica con Digoxina, que sirve para que el corazón trabaje mejor (efecto inotrópico positivo), y se administra una vez al día. También necesita anticoagulante (Aco). Después de una mejora, siente una sensación de aleteo en el corazón, lo que indica que está teniendo una FA con respuesta rápida. Esto es perjudicial, ya que puede ocurrir un fenómeno tromboembólico. Podemos pensar que es falta de cumplimiento terapéutico, pero ella afirma ser muy cumplidora.

¿Qué le ha pasado a Paca?

Nos informa que toma Almax; este se utiliza para la acidez de estómago, incrementando el pH y haciéndolo menos ácido (creando una capa protectora).

Esto provoca que cuando la Digoxina (que es un ácido débil y necesita el pH ácido del estómago para absorberse) llegue al estómago, se ionice ante el elevado pH.

disminuyendo la absorción (dificultad de atravesar la membrana biológica). Esta es la consecuencia de que el fármaco no produzca su efecto correctamente.



1. Natalia es una joven universitaria que acaba de terminar sus exámenes finales y le apetece salir de fiesta esa noche con sus compañeros de clase. Debemos tener en cuenta que Natalia sufre de epilepsia y toma medicación para ello diariamente. Tras irse de fiesta y haber tomado algunas copas, llega a su casa y se acuesta a dormir, hasta casi la noche siguiente sin haber comido apenas nada. Sus padres escuchan un ruido y encuentran a Natalia tirada en el suelo, sufriendo un ataque epiléptico.

¿Qué le ha ocurrido a Natalia?

Los medicamentos antiepilépticos se metabolizan en el hígado. Por lo que, al ser el alcohol un inductor del metabolismo, aumentará la actividad de las CYP, las cuales producen más metabolitos inactivos. Reduciendo así la concentración de medicamento en sangre, pues se metaboliza más rápidamente, de manera que Natalia sufre el ataque epiléptico. A esto se le suma que el alcohol predispone a sufrir crisis convulsivas.

Efectos del alcohol

Efecto del alcohol (baja cantidad)	Inductor metabólico → ↑CYP = ↑Metabolitos = Menor Cp del fármaco
Efecto del alcohol (alta cantidad)	Reduce la metabolización del fármaco por la del alcohol.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 3: FARMACODINAMIA

(Autor: Victoria Arquero Jimenez)

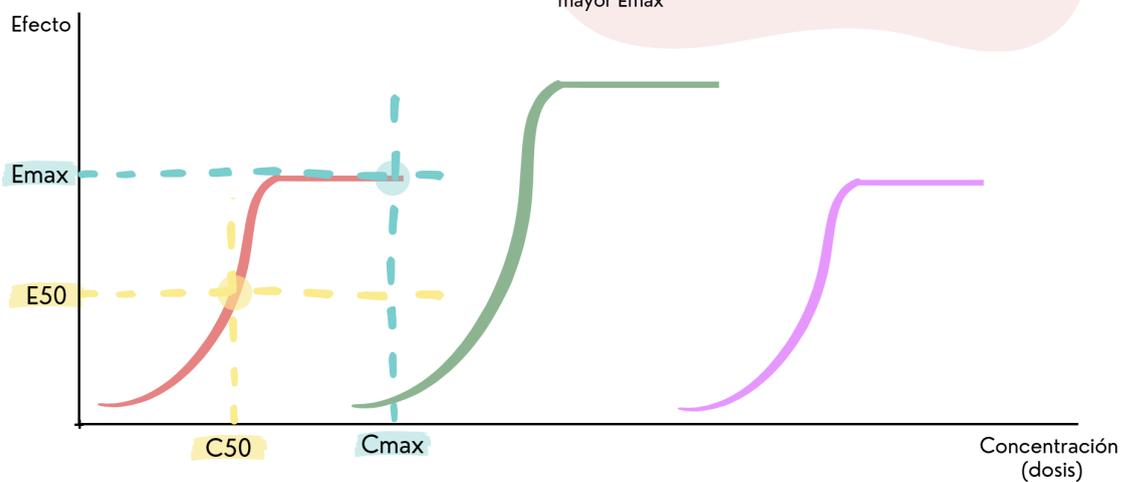
Es el estudio de los **mecanismos de acción** por el cual se producen los **efectos farmacológicos**. Este estudio comienza en el momento de unión **Fármaco-Receptor**. Para que se produzca el efecto, debe haber una concentración determinada en la biofase (relación dosis-concentración-efecto), lo que condiciona la eficacia del mismo, y a su vez esta concentración viene determinada por la farmacocinética.

PARÁMETROS Y CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACODINAMIA

- **Eficacia farmacológica ($E_{máx}$):** Máximo efecto que va a producir un fármaco en condiciones de investigación (ideales). Cuando hablamos de eficacia, nos centramos en la curva beneficiosa. No se puede comparar la potencia de dos fármacos con distinta eficacia.
- **Efectividad:** Su definición concuerda con la de eficacia; sin embargo, en la efectividad, su efecto es en condiciones de uso (realidad).
- **Eficiencia:** un efecto eficiente es aquel que da un buen resultado teniendo un bajo coste (relación calidad/precio).
- **Potencia farmacológica (E_{50}):** Capacidad de un fármaco para provocar un efecto a una determinada concentración. **Concentración a la que aparece la mitad del efecto máximo** ($C_{50} \rightarrow E_{50}$).

Las presentaciones farmacéuticas generalmente están fabricadas atendiendo a la potencia farmacológica, reduciendo así la posibilidad de que aparezcan efectos. El efecto del fármaco, y por tanto todos estos parámetros, están condicionados por la concentración del fármaco en la biofase (debe ser suficiente para que haga efecto). Asimismo, hay que tener en cuenta que pequeñas variaciones en las cantidades producen efectos diferentes.

Por ello, si nos tomamos un comprimido para el dolor de cabeza y no nos hace efecto, es porque no hay una suficiente concentración en la biofase.



TIPOS DE REACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

Afinidad: cualidad/probabilidad de que un fármaco se una a un receptor. Cuando un fármaco tiene demasiada “apetencia” por un tipo de receptor, se dice que tiene mucha afinidad y especificidad. Determinados fármacos son **selectivos**, es decir, son capaces de unirse con facilidad a un tipo de receptor frente a otros.

Actividad intrínseca: capacidad de un solo complejo fármaco-receptor para evocar una respuesta. Es lo que permite provocar la respuesta tras la unión F+R.

- **Fármaco AGONISTA:** presenta actividad intrínseca, ya que se une a un receptor provocando la puesta en funcionamiento de sistemas biológicos acoplados al receptor.

Ej: Dopamina + receptores beta 1 = aumento de la FC (frecuencia cardiaca), aumento de la perfusión y aumento del GC (gasto cardiaco).

- **Fármaco ANTAGONISTA:** No presenta actividad intrínseca, ya que se une a un receptor, pero no provoca la puesta en funcionamiento de sistemas biológicos acoplados al receptor. Su función consiste en impedir al organismo realizar una determinada función. **Tiene afinidad y no tiene actividad intrínseca;** es decir, al unirse no produce ningún efecto, pero sí evita la unión de ligandos endógenos.

Ej: B-bloqueante = no aumento de la FC, no aumento de la perfusión y no aumento del GC.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

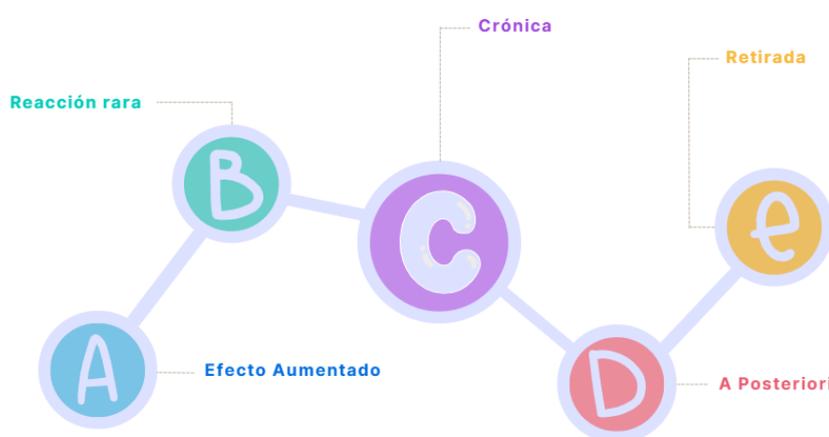
TEMA 4: REACCIONES ADVERSAS

(Autor: Paloma Leiva Gemar)

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

Según la **AEM** (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), se trata de cualquier respuesta a un medicamento que es **no deseada y no intencionada**, pues no queremos el mal para ninguno de nuestros pacientes. En la práctica habitual sanitaria, se prestan cuidados y atención al paciente en relación con las reacciones adversas. Si se detecta alguna RAM, se notificará a través del sistema de farmacovigilancia (FV) y comunicándose a los demás profesionales.

Podemos encontrar varios tipos:



- **Tipo A:** También llamadas “aumentadas”. Son aquellas que provocan un efecto aumentado, una respuesta excesiva debido a la cantidad de dosis administrada. Son previsibles, sobre todo en fármacos con un estrecho rango terapéutico, y en caso de aparecer se realiza un ajuste de dosis.

Ejemplo: Un fármaco cuyo efecto es producir vasodilatación provoca, al ser administrado, la relajación de la fibra muscular lisa arterial, provocando una reducción de la presión arterial; se utiliza en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, este disminuye también la perfusión, y si esto ocurre a nivel cerebral, la persona puede sufrir un cuadro presincojal (mareos, pérdida del equilibrio, caída...). En este caso se ajustará la dosis para evitar esta reacción adversa.

- **Tipo B:** También llamadas “raras”, pero que suelen ser muy importantes, pues crean reacciones significativas de hipersensibilidad al paciente, que no depende de la acción principal del fármaco; en este caso habría que suspender el tratamiento. No son previsibles y no están relacionadas con las cantidades del fármaco.

Ejemplo: Administramos un medicamento vía parenteral a un paciente, el cual momentos después se desploma con un cuadro de broncoconstricción y con una caída brusca de la tensión arterial. Lo que ha ocurrido en este caso es que el paciente

ha sufrido un cuadro de hipersensibilidad, por lo que ha liberado mucha histamina, la cual provoca vasodilatación y a su vez broncoconstricción.

Estos dos tipos de reacciones (A y B) son las más comunes; sin embargo, también encontramos más tipos:

- **Tipo C:** También llamadas “crónicas”. Estas se encuentran relacionadas con la cronicidad de un tratamiento, pues no aparecen cuando el fármaco se empieza a suministrar, sino cuando el fármaco se empieza a acumular en los tejidos tras un tiempo prolongado (más de 2 semanas), comenzando entonces a producir reacciones indeseadas.

Ejemplo: El ibuprofeno consumido de forma crónica empieza a alterar el flujo renal, pues se empieza a acumular en ciertas zonas del intersticio renal. Provocando así un fallo renal y, por tanto, una insuficiencia renal.

- **Tipo D:** También conocidas como reacciones adversas “retardadas”, pues acontecen extremadamente tarde tras el cese del tratamiento.

Ejemplo: Se sabe que consumir anticonceptivos hormonales durante un tiempo prolongado aumenta el riesgo de sufrir trombosis con la edad, aún habiéndolo dejado de tomar hace varios años.

- **Tipo E:** Aparecen una vez que el paciente ha dejado de tomar bruscamente el medicamento. Se encuentran relacionadas con algún tipo de mecanismo de dependencia o sobrerregulación. Por ello existen medicamentos que se deben retirar paulatinamente; el periodo de tiempo de retirada también depende del tiempo de duración del tratamiento.

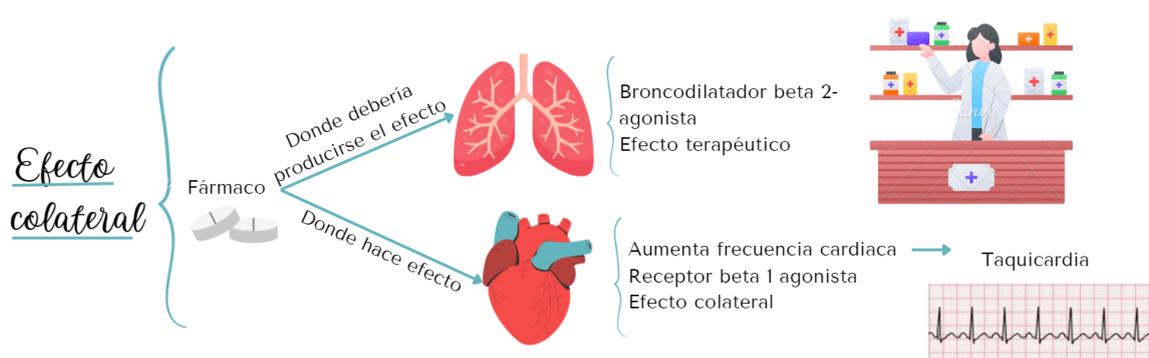
Ejemplo: si tratamos a un paciente con corticoides (exógeno), se suprime la síntesis endógena en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. De manera que, si retiramos los corticoides de forma brusca, podría dar lugar a una tragedia, pues no tendría corticoides circulantes, ya que estaría suprimido el eje. Por lo tanto, hay que retirar el medicamento de forma paulatina para evitar este efecto.

MECANISMOS GENERALES DE PRODUCCIÓN DE EFECTOS INDESEADOS

Efecto colateral

Es aquel efecto que se produce cuando **el fármaco hace efecto en diferentes tejidos, además de aquel en el que buscamos el efecto (acción principal del fármaco en el tejido diana)**; esto es debido a que conseguir la característica de selectividad en los fármacos es muy difícil.

Ej: Llega al hospital un niño con broncoconstricción, se le administra un broncodilatador y acaba con taquicardia; ha sucedido lo siguiente:

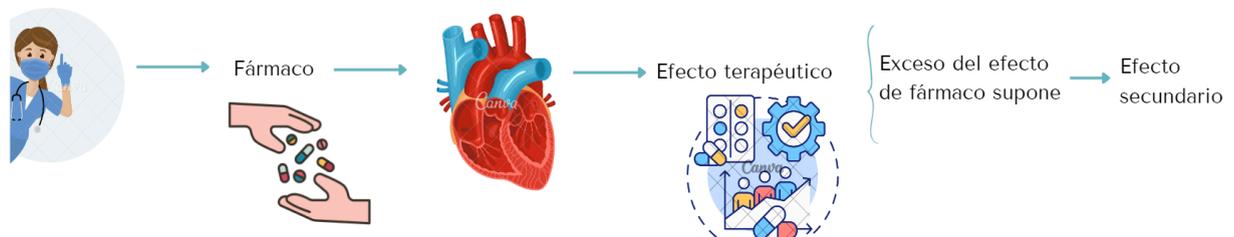


Efecto secundario

No debe confundirse con el efecto colateral, pues su principal diferencia es que este efecto **se produce por llegar al tejido diana**, a diferencia del anterior. La reacción adversa es consecuencia de la acción principal del fármaco.

Ej: Damos un antibiótico a un paciente para acabar con unas bacterias, pero acabamos con un sangrado. ¿Qué ha sucedido?

La microbiota intestinal nos permite absorber la vitamina K, que es indispensable para sintetizar factores de coagulación. El antibiótico está produciendo el efecto terapéutico que debe realizar, que es acabar con las bacterias, pero no las discrimina. Por tanto, un uso excesivo de este antibiótico conlleva una reducción de la microbiota, produciendo así problemas de coagulación y sangrados.



Sobredosificación

Generalmente, se debe a un **error en la medicación**. Podemos encontrar dos tipos:

Sobredosificación Relativa	Sobredosificación Absoluta
<p>Aplicamos una dosis estándar a alguien que necesita una dosis personalizada, por una cuestión de edad, enfermedad o interacción con otros fármacos.</p> <p>Ejemplo: tratamiento con amoxicilina 500 mg/8h 8 h (dosis estándar) a un paciente de 80 años. La amoxicilina es un fármaco hidrosoluble que se elimina vía renal.</p>	<p>Aplicamos una dosis más alta que la estándar.</p> <p>Ejemplo: Como enfermero te mandan a la habitación 412 y le pones al paciente 6 cc (en vez de 6 unidades) de insulina. Sin tener en cuenta que 40 UI son 1 cc. De esta forma generamos una hipoglucemia.</p>

<p>En pacientes de 80 años, esta función está reducida y, en consecuencia, la concentración de amoxicilina a dosis estándar provoca más efecto, ya que la Cp es mayor porque se elimina menos fármaco.</p> <p>Es muy importante adecuar la dosis al peso y al paciente.</p>	<p>+ cantidad = + efecto = reacción adversa</p>
--	--

Idiosincrasia

Son efectos producidos por las propias **características genéticas del individuo**. Podemos encontrar una **idiosincrasia fisiológica o patológica**.

Fisiológica	Patológica
Depende del individuo: embarazo, etnia, lactancia, género, edad.	Alteraciones farmacocinéticas y Alteraciones farmacodinámicas

Ej: Se administra el mismo antibiótico a 2 niños. El niño 1 desarrolla una anemia hemolítica, consecuencia de un déficit enzimático, y el niño 2 no desarrolla ningún tipo de reacción adversa.

Hipersensibilidad

En este caso, el fármaco va a actuar como hapteno y va a desencadenar una respuesta inmunitaria aumentada ante algo que no debería producir dicho efecto (independientemente de la dosis y sin relación con la duración del tratamiento). De gran variedad, pueden ser desde leves a mortales. **Estas desaparecen al retirar la medicación.**

Ej 1: A un paciente se le administra **penicilina** y presenta un **shock anafiláctico**.

Ej 2: A un paciente se le administra **amoxicilina para una ITU** (infección del tracto urinario) y se **produce un exantema** (erupción cutánea).

En estos casos los antibióticos están actuando como **haptenos** (sustancia que facilita las reacciones alérgicas), provocando complejos antígeno-anticuerpo.

Farmacodependencia

Este concepto se refiere a depender de una sustancia para alcanzar un nivel de confort. La farmacodependencia crea un **síndrome de abstinencia que surge cuando se retira un fármaco** (dependencia psíquica, convulsión, dependencia física...). Esto puede llegar a pasar con la mayoría de los fármacos que actúan sobre el SNC.

Ej: Luisa lleva 2 meses en tratamiento con BZD (benzodicepinas), habla con su vecina y ella le dice que se va a enganchar de las pastillas. Luisa en ese momento deja de tomar las BZD de forma brusca. Esto le provocará intranquilidad, insomnio y agitación (síndrome de abstinencia).

Toxicidad directa

Este efecto se caracteriza por provocar un daño directamente en el tejido, ya que actúan sobre las células del mismo degenerándolas o destruyéndolas. Esto puede suceder en multitud de órganos; algunos ejemplos son:

mg

Hepatotoxicidad

Cuando un fármaco entra en el hígado, da lugar a metabolitos que deberían ser sustancias inactivas e hidrosolubles preferentemente. Este hecho no siempre se consigue en su totalidad, por lo que se desarrollan **metabolitos activos**; algunos de estos **pueden generar un daño directo** sobre los hepatocitos, ya que pueden resultar tóxicos. Generalmente, suelen actuar por mecanismos de hipersensibilidad, que acaban causando inflamación (**Hepatitis**).

Ejemplo de hepatopatía fulminante: Administración mayor de 4 g/día de paracetamol (antipirético e inocuo) a un paciente. **La dosis máxima de un paracetamol es de 4 g**, generando una proporción de 40% de metabolitos activos y 60% de metabolitos inactivos. Si aumento la dosis, aumenta la metabolización y, en consecuencia, aparecerá mayor cantidad de metabolitos activos (aumenta los radicales libres de las células hepáticas). Por tanto, aumentará la toxicidad.

Ejemplo Nefrotoxicidad

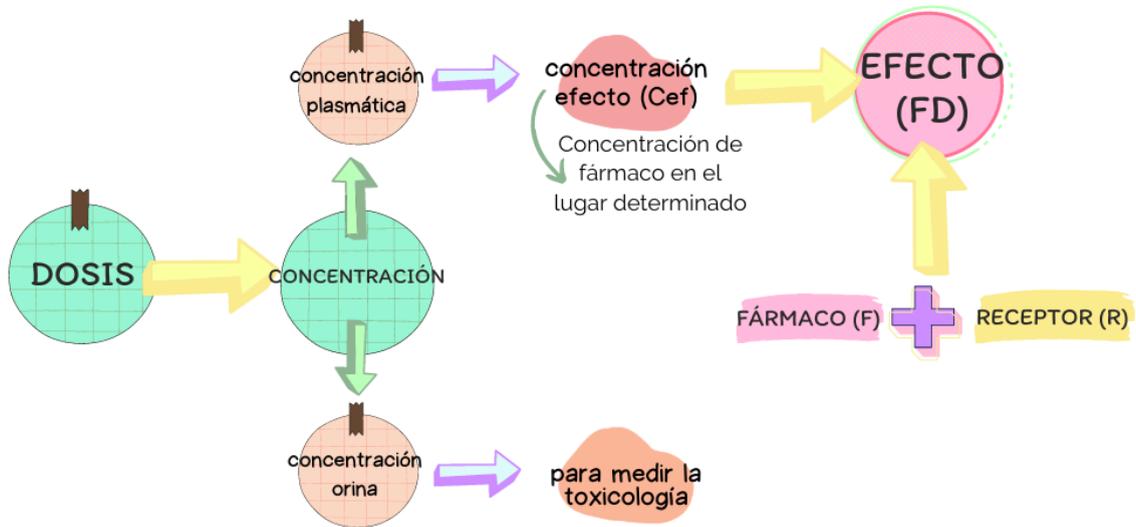
Incremento de 2/dl en los niveles plasmáticos de creatinina tras administración de gentamicina (fármaco hidrosoluble), el cual tiene apetencia por los lisosomas del túbulo contorneado proximal, acumulándose en el mismo. En el caso de que el lisosoma se rompa, al tener actividad citolítica, se rompen las células cúbicas (células que recubren el túbulo). Provocando un daño en los túbulos renales que genera ese incremento de creatinina en el plasma.

MONITORIZACIÓN DE UN FÁRMACO

La monitorización de determinados fármacos es importante para ajustar las dosis en cada caso de manera individualizada y personal, para evitar los efectos adversos y asegurar la eficacia y efectividad. Asimismo, es importante valorar el cumplimiento de las pautas terapéuticas del tratamiento, para que el ajuste de dosis sea eficaz.

No podemos medir la cantidad de fármaco que llega a la biofase, sino que esta cantidad la medimos en sangre y en orina, y extrapolamos la cantidad a la biofase. Al determinar la concentración del fármaco en orina, lo que medimos habitualmente es el metabolito (o el propio fármaco en caso de ser altamente hidrosoluble). Normalmente, las concentraciones

en sangre y en biofase suelen coincidir (esto nos ayuda, mediante la monitorización de niveles plasmáticos, a dosificar los fármacos de estrecho rango terapéutico).



(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 5: ANTIBIÓTICOS

(Autor: Sergio Puya Amate)

DEFINICIÓN E IMPACTO ECOLÓGICO

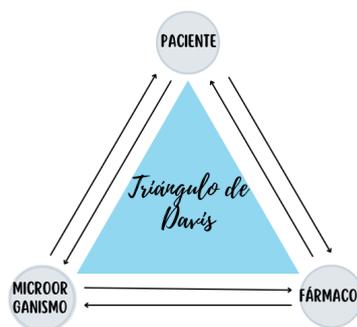
Antibiótico: medicamento que se utiliza para combatir infecciones bacterianas.

En primer lugar, antes de adentrarnos en la terapéutica antimicrobiana, debemos de conocer una serie de generalidades, entre las que se encuentra el impacto ecológico de los agentes patógenos. Este impacto ecológico conduce a uno de los principales problemas de salud pública, que con el paso de los años está adquiriendo una mayor relevancia, como es la resistencia a antibióticos y, por ende, la ineficacia de éstos en los pacientes. Una de las medidas a tomar para evitar esta resistencia es el uso de guías terapéuticas que nos indicarán, en función del agente microbiano y las características del paciente, el antibiótico que presente una mayor probabilidad de resultar eficaz en la erradicación del patógeno. Y, por supuesto, es uso adecuado y prudente de los antibióticos, utilizándolos solo en infecciones bacterianas, a las dosis y duración del tratamiento que recomiendan las guías y educando en el adecuado cumplimiento terapéutico.

TRIÁNGULO DE DAVIS

En este tipo de patología encontramos 3 factores (paciente, microorganismo y fármaco o antimicrobiano). La relación existente entre estos se explica mediante el triángulo de Davis.

El centro o core es el paciente con todas sus características y posibles patologías. La relación paciente-microorganismo viene determinada por el estado inmunológico previo que presente el paciente. El fármaco o antimicrobiano a utilizar va a depender de aspectos relacionados con nuestro paciente y el agente causante de la infección, teniendo en cuenta el coste y las posibles formas farmacéuticas.



Por otra parte, debemos de tener en cuenta una serie de factores, entre los que se encuentra el lugar de la infección. Por ejemplo, si tenemos a un paciente que presenta meningitis, tendremos que utilizar un antibiótico que sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, es decir, en este caso necesitaremos un fármaco liposoluble.

En el caso de pacientes que sufren de IR, debemos tener en cuenta, por un lado, que la función renal se encuentra disminuida y, por otro, si la eliminación del antibiótico se produce mediante excreción renal. En caso afirmativo, debemos ajustar la dosis del mismo para que no llegue a producir toxicidad.

La **FDA** (Administración de Alimentos y Medicamentos) distingue, según el nivel de estudio científico (evidencia) del medicamento, las siguientes categorías de fármacos en relación con su seguridad durante el embarazo:

- **A:** Muy seguros. Ejemplo: los betalactámicos
- **B:** Seguros
- **C:** Desconocida (por ser nuevos o no existir suficiente evidencia científica sobre su seguridad).
- **D:** Con riesgos. En el caso de las embarazadas, pueden ser perjudiciales para el feto, pero son imprescindibles para la madre; deberá mantenerse el tratamiento.
- **X:** Extremado riesgo de producir malformaciones congénitas. En el caso de las embarazadas, pueden ser perjudiciales para el feto, pero no imprescindibles para la madre (su uso está formalmente prohibido).

Los tipos A y B son los más recomendados en caso de embarazo. Sin embargo, en casos de necesidad utilizaremos los de tipo C.

*Esta clasificación de la **FDA**: Sirve para todos los fármacos, no solo para los antibióticos.

CONCEPTOS BÁSICOS

En este apartado vamos a desarrollar una serie de conceptos esenciales para llevar a cabo una mejor comprensión del tema.

Encontramos dos tipos de antibióticos según su acción con las bacterias:

- **Bactericidas:** Aquellos que eliminan a las bacterias.
- **Bacteriostáticos:** Aquellos que inhiben la proliferación de bacterias para que el sistema inmunológico acabe con ellas. Al aumentar la dosis de estos (para algunos antibióticos), su efecto puede pasar a ser bactericida.

Según su especificidad, tenemos fármacos llamados de amplio espectro que nos sirven para tratar diversas afecciones producidas por diferentes bacterias, por ejemplo la carbenicilina. También tenemos antibióticos más específicos, de espectro reducido, como, por ejemplo, cloxacilina (antiestafilocócica).

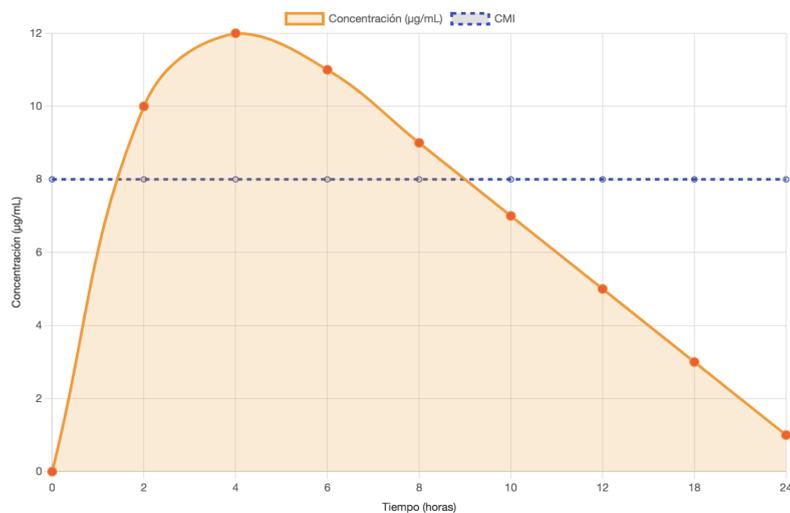
Se introduce el término “Concentración Mínima Inhibitoria o CMI”, siendo esta la concentración mínima a la cual el antibiótico impide el crecimiento bacteriano. Además del término “Concentración Mínima Bactericida o CMB”, siendo esta la concentración de antibiótico a la cual se produce la muerte del patógeno.

Otro punto a tener en cuenta es que el antibiograma es una prueba donde se determinan las concentraciones “in vitro” que frenan el crecimiento bacteriano. Es importante conocer la farmacocinética de los antibióticos para realizar una terapéutica adecuada, dado que en condiciones “in vivo”, las concentraciones alcanzadas en el lugar de la infección condicionarán la eficacia del fármaco.

En resumen, el antibiograma determina la sensibilidad o resistencia de las bacterias a una serie de antibióticos, precisando las concentraciones a las que acontece la inhibición del crecimiento. Pero no determina si el antibiótico elegido alcanzará el tejido infectado a una concentración adecuada.

FARMACOCINÉTICA - FARMACODINAMIA

En esta gráfica se pretende expresar la relación farmacocinética/farmacodinámica con la antibioterapia.



Existen antibióticos dependientes de la concentración y otros dependientes del tiempo.

- **Dependientes de la concentración:** su eficacia se basa en alcanzar una alta concentración del fármaco en el organismo. Cuanto mayor sea la concentración, mayor será su efecto. Ejemplos: las **quinolonas fluoradas** y los **aminoglucósidos**. Para evaluar su efectividad se usan dos índices:
 - **C_{max}/CMI:** Mide la relación entre la concentración máxima del antibiótico (C_{max}) y la concentración mínima inhibitoria (CMI), indicando a qué nivel el fármaco es eficaz.
 - **ABC/CMI:** Compara el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) con la CMI, siendo un indicador más preciso que C_{max}/CMI.
- **Dependientes del tiempo:** Su efectividad depende del tiempo que el antibiótico mantiene una concentración por encima de la CMI en el organismo. Si la concentración baja de este nivel, el efecto desaparece, salvo que tenga un efecto postantibiótico. Ejemplo: los **betalactámicos**, la **vancomicina** y algunos **macrólidos**.

En resumen, unos requieren concentraciones altas y otros, mantenerse activos durante más tiempo para ser eficaces.

Grupo	Antibióticos	Parámetros PK/PD
Grupo 1 (Antibióticos con actividad dependiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico)	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Metronidazol Daptomicina	$C_{max}/C_{MI} \geq 10-12$ $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 25-30$ (infecciones no graves e infección respiratoria por <i>Streptococcus pneumoniae</i>) $AUC_{24h} \geq 125$ (infecciones graves y en inmunodeprimidos) Índice PK/PD no establecido $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 666$
Grupo 2 (Antibióticos con actividad dependiente del tiempo y efecto postantibiótico mínimo o moderado)	Betalactámicos - Penicilinas Cefalosporinas y aztreonam Carbapenemas Macrólidos	$fT > C_{MI} > 50\%$ $fT > C_{MI} > 60-70\%$ $fT > C_{MI} > 30-40\%$ $fT > C_{MI} > 40\%$
Grupo 3 (Antibióticos con actividad independiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico)	Glucopéptidos - Vancomicina Linezolid Tetraciclinas Clindamicina Azitromicina Gliciliclinas - Tigeciclina	$AUC_{24h}/C_{MI} \geq 400$ $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 100$ $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 15-25$ Índice PK/PD no establecido $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 25$ $AUC_{24h}/C_{MI} \geq 15-20$

Efecto Post-antibiótico: Se trata del efecto que provoca el antibiótico una vez superado el tiempo de la semivida de eliminación. Este hecho tiene lugar debido al daño permanente que provoca el antibiótico en aquellos lugares donde daña a las bacterias. Gracias a este efecto, explicamos por qué un antibiótico con una semivida de eliminación de 1,5 horas solo se administra cada 24 horas.

ANTIBIÓTICOS: CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

β -lactámicos

Constituidos por penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactámicos. Se suelen incluir los fármacos inhibidores de betalactamasas, dado que se administran conjuntamente con algunos betalactámicos.

Características de betalactámicos

Son los más seguros entre todos los antibióticos. No obstante, es muy frecuente ser alérgico a ellos.

- **Mecanismo de acción: Efecto bactericida.**
Inhiben la síntesis de la pared bacteriana, provocando la lisis de la bacteria. Es importante tener en cuenta que no sirven en bacterias que carecen de pared celular, como los micoplasmas, que crecen en el interior de las células y tienen por ello resistencia natural. Un ejemplo de micoplasma es la clamidia que produce neumonía; esta bacteria crece dentro de los macrófagos del pulmón.
- **Resistencia bacteriana:** Ante la acción de estos antibióticos, las bacterias mutan, alterando el lugar de unión del fármaco en su pared bacteriana. **Ej:** Las bacterias sobre las que actúan las penicilinas alteran su PBP (lugar de unión de la penicilina), impidiendo así que la penicilina se una.

También las bacterias producen β -lactamasas, cuya función es destruir el antibiótico. Este mecanismo de resistencia es el más importante para este grupo de antibióticos. Es interesante considerar que las llamadas “bacterias asesinas” son bacterias que producen β -lactamasas extremadamente resistentes, prácticamente imposibles de inhibir (**ejemplo: Klebsiella y Serratia**).

- **Farmacocinética:** Son hidrosolubles, por lo que su eliminación es por vía renal. La mayoría tienen una baja semivida de eliminación. La mayoría de los betalactámicos se excretan de forma activa por vía renal (esto permite su uso en infecciones del tracto urinario -ITU-).
- **Espectro de actividad:** Amplio.
- **Administración:** Vía oral o parenteral, intramuscular o intravenosa (IV siempre diluida en suero).
- **PE(ENA):**
 - **Población Especial:** Personas con nefropatías.
 - **Embarazadas:** Sin contraindicación.
 - **Niños:** En lactantes se debe tomar tras la ingesta de leche y pueden presentar diarrea, ante lo cual se suprimiría la lactancia.
 - **Ancianos:** Ajustar dosis en caso de IR (insuficiencia renal).
- **RAM:**
 - **Hipersensibilidad:** La hipersensibilidad en β -lactámicos es importante. En cada grupo la frecuencia de aparición puede variar; por ejemplo, en las penicilinas aparece en un 10%. Puede producir exantemas (erupción de la piel) o un shock anafiláctico.
Excepto los monobactámicos, todos presentan hipersensibilidad cruzada. La hipersensibilidad cruzada se debe a que los β -lactámicos comparten una cadena lateral antigénica que es reconocida (es decir, si te diagnostican una alergia a un tipo de β -lactámico, es muy probable que seas también alérgico a los demás tipos).
 - Alteraciones digestivas (vómitos o diarrea).
 - Alteraciones neurológicas.
 - Alteraciones renales.
 - Alteraciones hematológicas.
- **Consideraciones:** No se deben administrar con otros fármacos, pero **nunca se debe administrar mezclado con otros antibióticos**, como por ejemplo los aminoglucósidos, ya que se forma un complejo que precipita (viéndose en el mismo suero), lo que hace que ninguno de los dos antibióticos funcione.
- **Clasificación de β -lactámicos:**

B-LACTÁMICOS	Penicilina (O/P)	Penicilina G (P)
		Amoxicilina (O/P)
		Cloxacilina (O/P)
		Carbenicilina (P)
	Cefalosporina (O/P)	Clasificación en función de las generaciones
		1ª Cefalexina y Cefalotina
		2ª Cefuroxima y Cefoxitina
		3ª Cefixima, Ceftriaxona y Cefotaxima
		4ª Cefepime
	Carbapenema (P)	Impenema
IBL (O/P)	Ácido Clavulánico	
Monobactanes (P)	Azteonam	

Penicilinas

Las penicilinas son antibióticos de 1º elección, son las más usadas, pudiendo atender a numerosas infecciones, gracias a su fácil distribución por el organismo.

Las que se usan en el ámbito hospitalario son las de amplio espectro, que no es lo mismo que espectro ampliado. El espectro ampliado es exclusivo de la Amoxicilina, cuyo espectro es igual que el de la Penicilina G más algunas bacterias gram -.

TIPOS DE PENICILINA		Vía de administración	Espectro ampliado	Utilidad contra patógenos
PENICILINA	Penicilina G	Parenteral	No	Bacterias Gram +
	Amoxicilina	Oral y parenteral	Si	Bacterias Gram + y -// Eficaz contra Estreptococo
	Cloxacilina	Oral y parenteral	No	Anti-stafilocócica, se centra en Estafilococos
	Carbenicilina	Parenteral	Amplio espectro	Bacterias Gram + y -, Anaerobios y Aerobios

Pregunta

¿Por qué no utilizamos solo las Carbenicilinas si nos valen para casi todo?

Si siempre utilizamos las Carbenicilinas estaremos fomentando la resistencia de las bacterias ante estas.

“Es por eso que no se pueden matar las moscas a cañonazos”.

Cefalosporinas

Es una alternativa a la penicilina, salvo excepciones como infecciones de Haemophilus, infecciones nosocomiales, tratamiento combinado con aminoglucósidos, infecciones del sistema nervioso central, profilaxis antibiótica...

Las cefalosporinas se clasifican en cuatro generaciones y su espectro de actividad está íntimamente relacionado con ellas.

Por otra parte, se caracterizan por ser eficaces y seguros.

TIPOS DE CEFALOSPORINAS		
1°	Cefalexina (o)	Gram +
	Cefalotina (p*)	
2°	Cefuroxima (o)	Gram +
	Cefoxitina (p*)	Gram -
3°	Cefixima (o)	Gram + Gram -
	Ceftriaxona (p)	
	Cefotaxima (p*)	
4°	Cefepime (p)	Gram + Gram - Anaerobios y pseudomona (difíciles de tratar)

Ampliación de conceptos: quinta generación

Existe una quinta generación de cefalosporinas, de reciente aparición. Al igual que la cuarta generación, se restringe al ámbito hospitalario, con lo que todos son fármacos que se administran por vía IV. Amplio espectro para bacterias gram + y gram -, bacterias anaerobias e incluso bacterias multirresistentes.

Encontramos ceftobiprol y ceftolozano, entre otros.

La 4ª y 5ª generación solo se pueden utilizar si previamente se ha producido un fracaso terapéutico con el resto de generaciones, además, antes de su uso, se debe realizar un informe y presentarlo en el comité de farmacoterapéutica de nuestro hospital para obtener la autorización de uso.

* Las cefalosporinas que se administran vía parenteral que poseen un asterisco en la tabla son aquellas que se utilizan como profilaxis quirúrgica (preoperatoria, intraoperatoria y

posoperatoria). Las que no, son las que se utilizan en el ámbito hospitalario ante infecciones nosocomiales o intrahospitalarias.

La toma oral de cefalosporinas es habitual en atención primaria.

- **PE(ENA) adicional:** En embarazadas se pueden utilizar.
- **Consideraciones:** buena distribución. Atraviesan tanto la barrera placentaria como la BHE (barrera hematoencefálica). Excreción por vía renal.
- **Niños:** En lactantes se debe tomar tras la ingesta de leche y pueden presentar diarrea, ante lo cual se suprimiría la lactancia.
- **Ancianos:** Ajustar dosis en caso de IR (insuficiencia renal).

Efecto Disulfiram: cefalosporinas + alcohol

Este efecto tiene lugar cuando nuestro paciente decide tomar el antibiótico (cefalosporinas) con alcohol. Presentará un cuadro de náuseas, dolor de cabeza y en ocasiones aparecería colapso circulatorio.

No debemos olvidar que el alcohol provoca un aumento del metabolismo y esto desencadena una disminución de la concentración plasmática del fármaco, por lo que este efecto sólo aparece con algunas cefalosporinas.

Carbapenemas

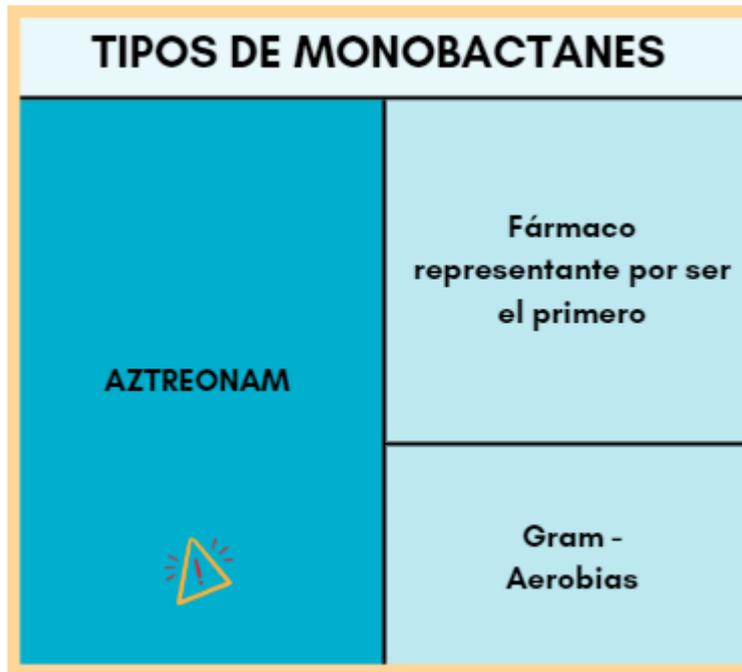
TIPOS DE CARBAPENEMAS	
<p>IMPENEM</p> <p>Solo uso hospitalario</p>	Fármaco representante por ser el primero
	<p>Gram +</p> <p>Gram -</p> <p>Aerobias y anaerobias</p>

El imipenem se administra **únicamente por vía parenteral**. Normalmente, vía IV en infusión lenta o, en algunas ocasiones, vía IM.

- **RAM adicional:** Reacciones neurológicas como las convulsiones, ya que suelen ser neurotóxicas. Importante: hipersensibilidad cruzada con β -lactámicos.

Monobactámicos

El **Aztreonam** se administra únicamente vía **parenteral** (únicamente uso hospitalario). Posee un excelente espectro de actividad como observamos en la tabla.



Recordatorio:

No presenta hipersensibilidad “cruzada” con b-lactámicos, por eso sería una buena elección cuando se presenta hipersensibilidad a los anteriores tipos de b- lactámicos.

Inhibidores de β -lactamasas

El mayor representante de este grupo es el **Ácido Clavulánico**, su función principal es acabar con el mecanismo de resistencia mediado por β -lactamasas (enzima destructora de β -lactámicos) de ciertas bacterias. Sin embargo, realmente no presentan actividad frente a bacterias (no efecto antibiótico), sino que protegen a los betalactámicos de la acción de las enzimas.

- **PE(ENA) adicional:** En el embarazo: en principio podrían tomarse, pero debe haber un buen balance de B/r.
- **RAM:** Diarrea, colestasis, hepatopatías idiosincrásicas, rash cutáneo.

Macrólidos

Características de los macrólidos

Son relativamente seguros, aunque menos que los β -lactámicos. Son una buena alternativa en pacientes que sufren reacciones alérgicas a la penicilina u otro tipo de β -lactámico.

- **Mecanismo de acción:** Efecto bacteriostático. Inhibe la síntesis proteica de las bacterias a nivel de los ribosomas.
- **Resistencia bacteriana:** Mutación del lugar de unión, a nivel ribosómico. Se modifica el sitio de unión del antibiótico, por lo que al impedirse el acoplamiento del antibiótico no se bloquea la síntesis proteica.
- **Farmacocinética:** Son liposolubles, con lo que presentan una buena distribución. Sufren de metabolización, produciendo principalmente metabolitos (hidrosolubles) inactivos y algunos activos. Estos metabolitos mayoritariamente se excretan por vía renal.

¡Que no se te olvide esto, soldado/a!

Si el paciente está tomando un segundo medicamento que también se metaboliza en hígado, puede verse disminuida su metabolización, al competir ambos por el citocromo.

Ejemplo práctico

La Claritromicina inhibe el metabolismo de otros fármacos, esto puede crear toxicidad derivada del acúmulo de los mismos. Sin embargo, **la azitromicina y la espiramicina no son inhibidores del metabolismo.**

La Teofilina se utiliza como broncodilatador. Si la broncopatía se reagudiza por infección y se administra con Claritromicina, la Teofilina vería reducida su metabolización. Como consecuencia, su concentración plasmática aumenta, pudiendo llegar a ser tóxico, ya que su rango terapéutico es pequeño.

- **Espectro de actividad:** Gram +, alternativa a las penicilinas, y bacterias atípicas (son bacterias de crecimiento intracelular, de manera que el antibiótico debe ser muy liposoluble para llegar a ellas y eliminarlas. **Ej:** clamidia, micoplasma, legionella, ureaplasma, ...).
- **Administración:** Vía oral o parenteral.
- **PE(ENA):** No hay contraindicaciones.
- **RAM:** Se toleran mal, pudiendo producir alteraciones digestivas, colestasis (que puede provocar una alteración hepática seria), ototoxicidad (sobre todo en eritromicina) (que es acumulación en el tejido; pueden producir hipoacusia, pero una vez se elimina el tratamiento puede volver a la normalidad, por lo que es reversible), hepatotoxicidad (relacionada con la colestasis), hipersensibilidad y flebitis (si no se administra de forma lenta).

Pueden llegar a provocar una prolongación del intervalo QT, esto tiene lugar si se administra en conjunto con fármacos antiarrítmicos.

- **Consideraciones:** Recomendar al paciente la toma de macrólidos en ausencia de alimentos. Esperar 1-2 horas después de las comidas y no tomarlo en conjunto con antiácidos como el almagato, ya que estos hechos llegan a disminuir la absorción del antibiótico. Solo la claritromicina mejora su absorción en presencia de alimentos.

Los clasificamos en función del tamaño, **medido en carbonos (C)**:

TIPOS MÁS REPRESENTATIVOS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	UTILIDAD CONTRA PATÓGENOS
Claritromicina (14C)	Oral o Parenteral	Helicobacter Pylori
Azitromicina (15C)	Únicamente oral	Campylobacter jejuni
Espiramicina (16C)	Oral o Parenteral	Infeccion porparásito

Quinolonas

Características de las quinolonas

Se pueden utilizar y funcionan muy bien, sin embargo, son **menos seguros, con lo que se utilizan como segunda línea de tratamiento**. Cabe destacar su eficacia ante la Pseudomonas aeruginosa con administración por vía oral.

- **Mecanismo de acción:** Cambia la estructura helicoidal del ADN (esencial para el enrollamiento), es decir, **impide que se produzca el enrollamiento de las hebras de ADN** porque inhibe a las topoisomerasas II y IV. **Alterando así la replicación bacteriana.**
- **Resistencia bacteriana:** Cambio por mutación del lugar de unión de las topoisomerasas. Estas, por desgracia, aumentan la resistencia bacteriana con mucha facilidad, por lo que sólo vamos a utilizarlas como fármacos de 2ª o 3ª elección.
- **Farmacocinética:** Son liposolubles, lo que conlleva metabolización y excreción por vía renal. Existe una competencia por el citocromo, por lo que si el paciente está tomando un segundo medicamento, este puede ver disminuida su metabolización. La única excepción es el ácido nalidíxico, que es hidrosoluble y presenta excreción renal.
- **Espectro de actividad:** Tienen un gran espectro.
- **Administración:** Vía oral o parenteral.

- **PE(ENA):** No se recomienda en niños, ni en lactancia ni en embarazadas; y en ancianos hay que ajustar la dosis, ya que se excretan por vía renal.
- **RAM:** Alteraciones digestivas, neurotoxicidad (cefaleas, mareos, movilidad anormal; son dosis dependientes y desaparece al suspender el tratamiento), hepatotoxicidad (elevación de transaminasas), tendinopatías: alteración del cartílago del crecimiento (se acumulan en los tendones provocando toxicidad, problema grave en niños), hipersensibilidad, fotosensibilidad, anemia hemolítica y alargamiento del intervalo QT, con lo que se desencadenaría la aparición de arritmias.
- **Consideraciones:** las quinolonas inhiben la metabolización de la teofilina.

Teofilina: medicamento del grupo de la farmacología respiratoria, tratándose de un broncodilatador de estrecho rango terapéutico.

En los casos en los que el paciente broncópata esté sufriendo una reagudización de su broncopatía causada por infecciones bacterianas, se decidirá administrar antibióticos, pudiendo pasar por alto la inhibición que provocan las quinolonas a la teofilina. Por tanto, la acción a llevar a cabo sería disminuir la dosis de teofilina para que no aumente su concentración plasmática y por ende no se produzcan reacciones adversas.

- **Ejemplo práctico:** En una ITU complicada o en una IR compleja (debido al fracaso de un fármaco anterior), tanto el ácido nalidíxico como el ciprofloxacino funcionan muy bien.

Encontramos las siguientes generaciones:

TIPOS MÁS REPRESENTATIVOS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	ESPECTRO DE ACTIVIDAD	FARMACOCINÉTICA
1ª Ácido nalidíxico	Oral o parenteral	Gram -	Hidrosoluble -> Excreción renal
2ª Ciprofloxacino	Oral o parenteral	Gram -/+ y bacterias atípicas	Liposoluble-> Metabolización (metabolitos activos)
3ª Levofloxacino	Oral o parenteral	Gram -/+ y bacterias atípicas (efectivo sobre todo en Gram +)	Liposoluble -> Metabolización (metabolitos activos)
4ª Moxifloxacino	Oral o parenteral	Gram -/+, bacterias atípicas y anaerobias	Liposoluble -> Metabolización (metabolitos activos)

Aminoglucósidos

Características de los aminoglucósidos

- **Mecanismo de acción:** Efecto bactericida. Inhibición o alteración de la síntesis de proteínas.
- **Resistencia bacteriana:** Mutación del lugar de unión en el ribosoma y producción de enzimas que rompen el aminoglucósido (este es el mecanismo más importante).
- **Farmacocinética:** Son hidrosolubles, de manera que se excretan por vía renal (no sufren metabolización hepática).
- **Espectro de actividad:** Gram –, aerobias; incluidas pseudomonas.
- **Administración:** Vía parenteral o posible administración tópica para casos muy específicos, como por ejemplo pequeñas infecciones en la piel o a nivel ocular u ótico.
- **PE(ENA):** Durante el embarazo se puede utilizar siempre que no haya otra opción, pues son fármacos de categoría C, excepto estreptomycin, que es de categoría D. En ancianos debemos ajustar la dosis en función de la función renal de cada paciente. Y en niños no encontramos ningún problema.
- **RAM:** Nefrotoxicidad (puede aparecer a los 3 o 4 días de comenzar la ingesta; toxicidad directa, produce insuficiencia renal, pudiendo ser más o menos grave; por ello, es importante revisar la concentración plasmática y aclaramiento de la creatinina), ototoxicidad (toxicidad directa: puede alterar el oído y el equilibrio, teniendo un efecto irreversible), bloqueo neuromuscular (sólo si se hace mal la infusión intravenosa y se administra de forma rápida).
- **Consideraciones:** Generalmente, lo utilizaremos asociado a otros fármacos, para obtener un mayor espectro de actividad.

TIPOS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	UTILIDAD
Gentamicina	Parenteral, mediante una infusión intravenosa siempre superior o igual a 30 minutos.**	Se utilizan para tratar infecciones por bacterias Gram- aerobias a nivel hospitalario (H+)
Tobramicina		
Amicacina		

**Si se administra rápidamente, se despolarizan los receptores nicotínicos de la capa muscular, por lo que hay una contracción continua. De manera que los músculos respiratorios no pueden expandirse, impidiendo la correcta respiración. Esto dará lugar a una parada cardíaca.

Gluco péptidos

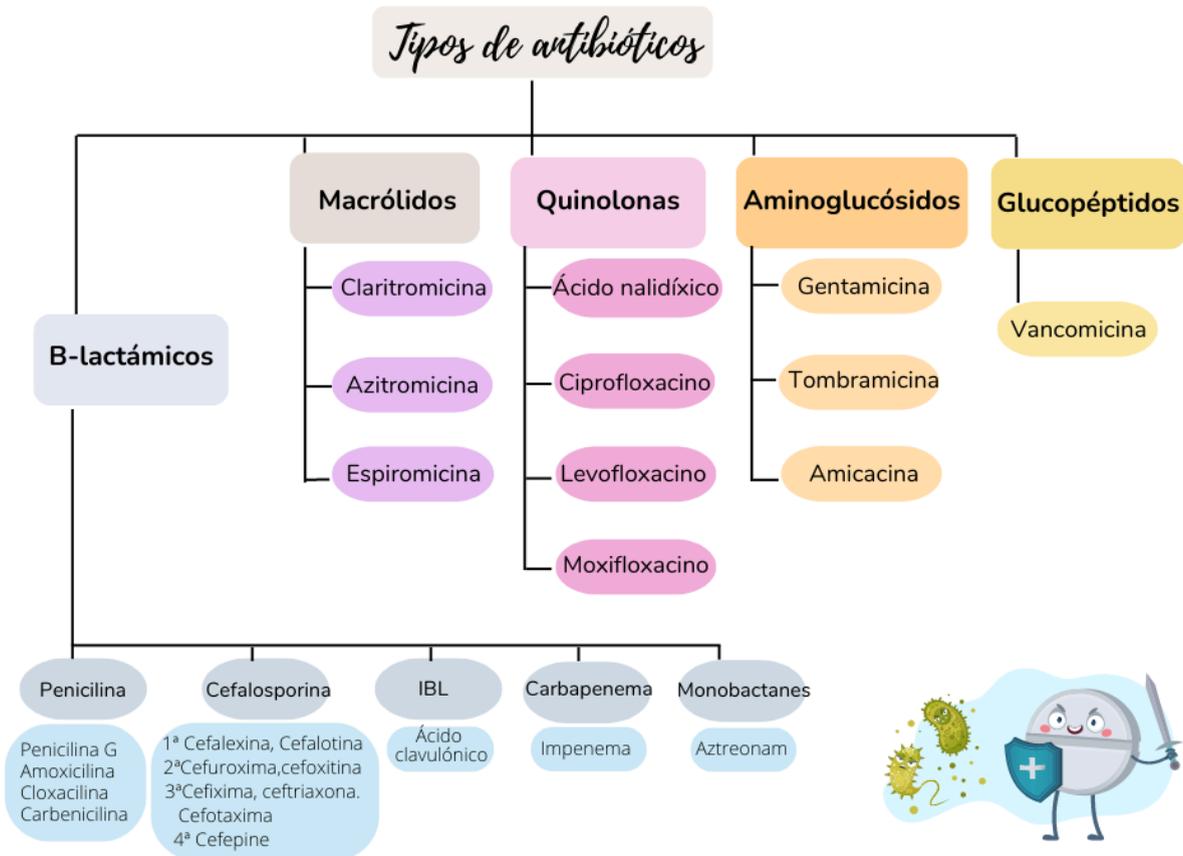
Características de los gluco péptidos

- **Representante:** Vancomicina.
- **Mecanismo de acción:** Efecto bactericida. Lisis celular igual que los lactámicos e inhibición de la síntesis de peptidoglicanos (mureína), es decir, alteran la utilización de su pared bacteriana.
- **Resistencia bacteriana:** Alteración del lugar de unión en la membrana.
- **Farmacocinética:** Son hidrosolubles, por tanto tienen excepción renal.
- **Espectro de actividad:** Gram + resistentes.
- **Administración:** Parenteral de 1 h de infusión y necesitas monitorizar sus niveles plasmáticos.
Ampliación de conceptos: Vía oral, solo se utiliza para infección por Clostridium difficile. En caso de meningitis, administración por vía intratecal.
- **PE(ENA):** Se puede usar en embarazadas, pero con precaución, ya que son categoría C, se puede usar en ancianos ajustando la dosis ante IR y también en niños.
- **RAM:** Toxicidad elevada, “síndrome del cuello rojo” (hipersensibilidad), neurotoxicidad (VII par) no siempre reversible, nefrotoxicidad (generalmente reversible al suspender), neutropenia, flebitis y erupciones cutáneas.

Ampliación de conceptos: el síndrome del cuello rojo tiene lugar cuando el antibiótico se administra en forma de bolo, apareciendo en nuestro paciente fiebre, parestesias y eritema en la zona del cuello, que puede ser generalizada, afectando al resto del cuerpo. En ocasiones puede provocar colapso circulatorio. Este hecho ocurre debido a la presencia de una gran cantidad de histamina liberada a causa de la rápida administración.

Tablas de ayuda para el aprendizaje de los antibióticos

 Reglas nemotécnicas de los tipos de antibióticos 				
B-lactámicos 	Penicilina { Penicilina G Amoxicilina Cloxacilina Carbecilina	Todos acaban en la terminación -cilina .	Penicilina { Peni G- Amoxi- Cloxa- Carbe-	
	Cefalosporina { 1ª Cefalexina, Cefalotina 2ª Cefuroxima, Cefoxitina 3ª Cefixima, Ceftriaxona y Cefotaxima 4ª Cefepine	Los tipos de cefalosporinas empiezan por Cef/Ce y acaban en ina/ ima/ ona		Cefalosporina { 1ª Fale, Falo 2ª Furo, Foxi 3ª Fix, triax y Fota 4ª Fepi
	IBL: Ácido clavulónico Carbapenema: Impenema → Monobactanes: Aztreonam		De estos tres b-lactámicos, no tenemos reglas nemotécnicas puesto que cada uno presenta solo un tipo	
Macrólidos	Macrólidos { Claritromicina Azitromicina Espiramicina	Los tres macrólidos acaban en -tromicina a excepción de la Espiramicina que le cuesta espirar. Macrólidos { Clari- Azi- Espiramicina		
Quinolonas	Quinolonas { Ácido nalidíxico Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino	Las quinolonas acaban en -floxacino a excepción del ácido nalidíxico Quinolonas { Ácido nali- Cipro- Levo- Moxi-		
Aminoglucósidos	G { Gentamicina T { Tombramicina A { Amicacina			
Glucopéptidos	• Siempre está en el banquillo porque el árbitro le saca roja Glucopéptidos → Vancomicina <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> ↓ Síndrome de cuello rojo </div>			



OTROS FÁRMACOS USADOS EN CLÍNICA

En este apartado vamos a desarrollar de forma resumida una serie de fármacos que utilizamos en clínica, pero para patologías muy concretas, ya que pueden presentar una menor seguridad (mayor número de RAM).

1. SULFAMIDAS

- **Mecanismo de acción:** Efecto principalmente bacteriostático, pero puede llegar a ser bactericida. Inhiben la síntesis de ácido fólico.
- **Clasificación:**
 - **Acción sistémica :** sulfametoxazol + trimetoprima = cotrimoxazol.
 - **Acción intestinal:** Sulfasalazina → efecto antiinflamatorio (EII)
 - **Acción tópica:** Sulfadiazina argéntica (Silverderma®)

Importante: Tanto las sulfamidas como el trimetoprim actúan inhibiendo la síntesis de ácido fólico (aunque a diferentes niveles en la vía metabólica). La utilización de sulfametoxazol + trimetoprim permite un efecto sinérgico, lo que permite disminuir la dosis de ambos.

- **Farmacocinética:** favorable, buena distribución, atraviesa BHE y placenta. Elevada unión a proteínas plasmáticas.

- **Espectro de actividad:** amplio espectro. Bacterias gram + y gram -. Toxoplasma y Plasmodium, Mycobacterium leprae y Chlamydia spp.
- **Administración:** vía oral, vía parenteral o vía tópica.
- **RAM:** Suelen ser muy graves.
 - Alteraciones digestivas.
 - Hipersensibilidad.
 - Menos frecuente: Kernicterus.
 - Anemia hemolítica.
 - Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

***Kernicterus:** elevada concentración de bilirrubina (desplazada de su proteína transportadora por las sulfamidas) produciendo daño cerebral en recién nacidos.*

- **PE(ENA):** Contraindicada en lactancia, niños y embarazadas.
- **Consideraciones:** Las sulfamidas se administran principalmente en quemaduras, EII, ITU no complicada e infecciones gastrointestinales.

Si utilizamos la fórmula sulfamida (sulfametoxazol) + trimetoprim, fórmula conocida como cotrimoxazol, lo emplearemos para la prevención de neumonía provocada por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VIH y toxoplasmosis. Además de ITU no complicada e infecciones del tracto respiratorio. Muy utilizado a nivel hospitalario.

En el caso de administración tópica, se utiliza principalmente en quemaduras.

2. TETRACICLINAS

- **Mecanismo de acción:** Efecto bacteriostático. Inhibición de la síntesis de proteínas.
- **Clasificación:**
 - **Tetraciclina: acción corta.**
 - **Doxiciclina: acción larga.**
- **Espectro de actividad:** bacterias gram + y gram -, rickettsia, borrelia, coxiella y brucella.
- **RAM:** Suelen ser frecuentes.
 - Alteraciones digestivas y renales.
 - Fotosensibilidad.
 - Interferencias con la osteogénesis.
 - Síndrome de Fanconi: insuficiencia renal con tetraciclinas que han caducado.
- **Consideraciones:** También se puede administrar como tratamiento del acné, sífilis, paludismo, entre otros. No administrar con alimentos ricos en calcio.

3. LINCOSAMIDAS

- Lincomicina y Clindamicina

- **Mecanismo de acción:** Inhibición de la síntesis proteica.
- **Farmacocinética:** buena distribución. No atraviesan la BHE, pero sí atraviesan la barrera placentaria. Eliminación vía digestivo-biliar.
- **Administración:** vía oral y vía parenteral.
- **Espectro de actividad:** bacterias anaerobias, gram + o gram -.
- **RAM:** Poco tóxicas.
 - Alteraciones gastrointestinales.
 - Alteraciones en el lugar de administración.
 - Hipersensibilidad.
- **Consideraciones:** NO administrar con alimentos, ya que la absorción se ve muy reducida. La administración debe ser muy lenta, ya que puede provocar hipotensión y colapso vascular.
Se utiliza también en infecciones por anaerobios o profilaxis en cirugía.

4. FENICOLES

- Tianfenicol y Cloranfenicol

- **Mecanismo de acción:** Inhibición de síntesis proteica.
- **Farmacocinética:** buena distribución, capacidad de atravesar la BHE.
- **Espectro de actividad:** bacterias anaerobias.
- **PE(ENA):** Contraindicado en el embarazo.
- **RAM:** anemia aplásica y síndrome gris del recién nacido.

**Síndrome gris del recién nacido: el neonato cursa con cianosis, color grisáceo de la piel, taquipnea y vómitos. Presenta una elevada mortalidad, a causa de su efecto tóxico en miocardio, músculo esquelético, hígado, entre otros.*

- **Consideraciones:** uso muy escaso (buena eficacia en abscesos cerebrales).

5. NITROIMIDAZOLES

- Metronidazol

- **Mecanismo de acción:** Inhibición de la síntesis de ADN bacteriano.

- **Farmacocinética:** buena distribución y escasa metabolización.
- **Administración:** vía oral.
- **PE(ENA):** Especial atención en embarazadas (categoría C).
- **RAM:** Alteraciones neurológicas y gastrointestinales (sabor metálico).

**Importante: interfiere en la metabolización de anticoagulantes orales como el Acenocumarol.*

6. LINEZOLID

- **Mecanismo de acción:** inhibe síntesis proteica, alterando la pared bacteriana.
- **Vía de administración:** VO.
- **Farmacocinética:** Presentan un 100% de biodisponibilidad.
- **Interacciones:** pueden interactuar con grupos farmacológicos pertenecientes al SNC.
- **PE(ENA):** Se puede utilizar durante el embarazo.
- **Consideraciones:** Se administra en infecciones donde se produce resistencia por gram + tratada con betalactámicos previamente, por ejemplo, infecciones cutáneas o neumonía. Se administra dosis única de 3 g al día o 1 g cada 24 h durante 3 días.

TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

Dentro de la terapéutica encontramos tres tipos de tratamiento:

- **Tratamiento empírico (EMP):** Se basa en la **semiología**, que estudia los síntomas para identificar el causante de la infección **sin antibiograma previo**. Es decir, nos basamos en el “ojo clínico”, en la evidencia y en el conocimiento de las bacterias de nuestro medio que suelen producir infecciones en determinados tejidos y órganos. Además, debemos tener en cuenta la sensibilidad que presentan ciertos antibióticos ante ellas. Es muy recomendable realizar esta práctica mientras se esperan los resultados del antibiograma (sobre todo en atención primaria).
- **Tratamiento etiológico o de confirmación (ET):** Se hace mediante el antibiograma para confirmar el patógeno. Se precisan de esta manera los antibióticos sensibles y resistentes a la bacteria en concreto.
- **Tratamiento profiláctico:** es el tratamiento a utilizar cuando queremos evitar la aparición de la infección. Un ejemplo claro de ello es la profilaxis quirúrgica.

Ejemplo: Ante una infección de orina, se hace un análisis. Si se observan sedimentos blancos (piuria, es decir, leucocitos en orina), indica una infección en un riñón sano. También puede ocurrir que los sedimentos se deban a proteinuria en una persona con insuficiencia renal, lo cual no se consideraría anormal considerando su patología. En el laboratorio, se siembra la muestra en el medio más adecuado para el crecimiento de distintas bacterias. Posteriormente, se identifica el germen y las sensibilidades de distintos antibióticos, lo cual se puede hacer con distintos métodos, como el método de difusión disco-placa o métodos de microdilución. Finalmente, se genera un informe que recoge las sensibilidades y concentraciones útiles de distintos antibióticos: antibiograma.

El proceso que se debe seguir en relación con estos dos tipos de tratamiento sería: cuando un paciente llega con una infección, se le realizan las diferentes tomas de muestras (ya sean de orina, sangre, etc.). Ese día también se le da el tratamiento empírico que creamos que va a ser sensible a la bacteria que pueda producir esa infección.

Cuando tenemos los resultados de las muestras, observamos si el antibiótico prescrito es sensible a la bacteria. Si es sensible, continuamos con este. Si no es sensible, cambiaríamos el antibiótico por otro más adecuado (tratamiento etiológico).

ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA PATOLOGÍA

En función de la localización de cada patología, hay una serie de gérmenes que aparecen con más frecuencia. Es importante combatir siempre estas infecciones bacterianas, además de prevenir su aparición, pues pueden desarrollarse complicaciones.

Ejemplo: La faringoamigdalitis con exudado es producida por el estreptococo, si no se trata, puede provocar fiebre reumática, derivando a su vez en valvulopatías y patologías articulares.

Ejemplo: Una extracción de muela puede provocar que los estreptococos que tenemos en la boca (y otras bacterias, entre ellas algunas anaerobias) se infiltren en la sangre, llegando al corazón y pudiendo provocar endocarditis. Para evitarlo, se trata previamente con antibióticos a individuos vulnerables.

Tipos más frecuentes

- Otorrinolaringología (ORL): Dentro de esta categoría encontramos principalmente al **estreptococo** como causante de otitis, cuadros catarrales... También encontramos frecuentemente al **Haemophilus influenzae**, que produce laringitis y neumonías en niños.
- Infecciones respiratorias (IR): Son comunes las infecciones por **Streptococcus pneumoniae** que causan neumonía. La neumonía puede ser adquirida en la comunidad o en el hospital (nosocomial); generalmente, los gérmenes de ambas son distintos, siendo más resistentes en las neumonías nosocomiales. La semiología típica de esta infección es: fiebre alta, a excepción de personas de edad avanzada; tos productiva, que produce esputo de color verde o amarillo, ya que arrastra mucho

detritus y pus; disnea, que puede progresar a insuficiencia respiratoria en los casos más graves; dolor costal; malestar general; y disminución o ausencia del murmullo vesicular. Esto es lo que diferencia la neumonía de la bronquitis, la cual presenta sibilancias.

(Para conocer si la IR es adquirida en la comunidad o es nosocomial, se le debe preguntar al paciente si ha estado hospitalizado desde una semana atrás).

- Infecciones del tracto urinario (ITU): En esta categoría es frecuente la infección por **E. coli**.

Pseudomonas

La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria oportunista relacionada con infecciones del tracto respiratorio a nivel hospitalario, pero es también la causante de la agravación de úlceras diabéticas. Esta bacteria convive con nosotros; sin embargo, ante un daño (no necesariamente una inmunodeficiencia), puede provocar una sobreinfección.

Dependiendo del lugar de la infección y la gravedad de la misma, se puede tratar con quinolonas (vía oral), cefalosporinas (de 3ª o 4ª generación, sobre todo si la infección se da en el tracto respiratorio), penicilinas de amplio espectro y aminoglucósidos.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública que surge cuando el mal uso continuado de determinados antibióticos hace que estos sean ineficaces. Tanto es así que, en un cuarto de siglo, lo más probable es que muchos antibióticos acaben siendo inservibles. Uno de los motivos por los que se produce esta resistencia es la gran presión que producen los pacientes para la prescripción de medicamentos; el uso inapropiado como automedicación; sin olvidar el uso indebido en sanidad veterinaria (afortunadamente con un mayor control en los últimos años). Ante esto surge el **Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos**, que cuenta con muchas vertientes, para reducir y controlar el consumo antibiótico y acabar con la automedicación. Asimismo, promueve la investigación de nuevos antibióticos y de su correcta utilización mediante la educación de la población.

Cuanto mayor sea el espectro de actividad de un antibiótico, mayor será la resistencia generada por las bacterias. Por eso no se usan como primera opción, pues nos quedaríamos sin opciones de tratamiento. Por tanto, se recomienda comenzar con antibióticos con un espectro de actividad no tan amplio.

Ejemplo: Si tomamos un fármaco hidrosoluble que actúa a nivel de vías aéreas, es muy posible que cuando se excreta por orina, las bacterias del tracto urinario desarrollen mecanismos de resistencia contra el mismo.

Nota: Se han descrito series en las que se detecta una mortalidad de hasta un 30% en pacientes ingresados en UCI que presentaron infección bacteriana.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), s.f.), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 6: ANTIFÚNGICOS

(Autor: María Dolores Rodríguez Pérez)

Los antifúngicos son un grupo farmacológico que, como su propio nombre indica, tratan la micosis (infecciones por hongos). Hoy en día estas infecciones han cobrado una especial relevancia, ya que encontramos factores muy importantes que predisponen su aparición:

Enfermedades predisponentes	Fármacos predisponentes
<ul style="list-style-type: none">- SIDA- Diabetes Mellitus- Trasplantes	<ul style="list-style-type: none">- Terapia inmunosupresora- Uso de antibióticos durante un periodo prolongado.

Como vemos todos estos factores predisponentes se asocian con una alteración del estado inmunitario. En el SIDA, resulta evidente, también lo es en las terapias inmunosupresoras para evitar el rechazo de órganos trasplantados. El uso prolongado de antibióticos afecta negativamente a la microbiota intestinal, que desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmune. Los metabolitos producidos por la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, son esenciales para la maduración y la función de las células inmunitarias. Su disminución puede afectar la inmunidad adaptativa y la innata, además, la disbiosis hace que puedan proliferar microorganismos patógenos, aumentando el riesgo de infección que, por si fuera poco, van a presentar una mayor resistencia antibiótica.

En cualquier caso, una infección por hongos puede disparar el riesgo de morbimortalidad, por ello es sumamente importante entender cómo actúan y cómo hacerles frente.

MICOSIS

Cuando hablamos de micosis, debemos separar la micosis superficial y la micosis sistémica:

- La **Micosis Superficial** vamos a tratarla con fármacos específicos (que a continuación veremos), que pueden administrarse de forma tópica o, en algunos casos, mediante antifúngicos orales con repercusión sistémica. Pero sin lugar a duda, son infecciones menos graves que las sistémicas.
- La **Micosis Sistémica** es la que mayor gravedad presenta, la cual abordaremos con antifúngicos sistémicos.

Aquí tenéis algunos de los hongos más característicos de cada grupo:

Micosis Superficial	Micosis Sistémica
<ul style="list-style-type: none"> - Tiña o Dermatofitosis - Pitiriasis versicolor - Candidiasis Superficiales - Candidiasis en la zona cutáneo-mucosa - Candidiasis en mucosa de cavidades 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus - Cryptococcus - Histoplasma - Mucor - Cándida - Coccidio

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIFÚNGICOS

Clasificación	Subcategoría	Fármacos
Antibióticos	Polienos	Anfotericina B, Nistatina
	No Polienos	Griseofulvina
	Equinocándidas	Caspofungina
Azoles	Triazoles	Fluconazol
	Tópicos	Cotrimazol
Pirimidinas Fluoradas	-	Flucitosina
Alilamidas	-	Terbinafina
Otros	-	Ciclopirox

Grupo de antibióticos

Aquí tenemos el grupo de antibióticos. Estos medicamentos se han obtenido en cultivos de hongos que, como sabéis, producen una sustancia que es efectiva en el tratamiento de las infecciones por bacterias, que son, valga la redundancia, los antibióticos de origen natural. Y dentro de este grupo distinguimos:

Características de los Polienos

- **Representantes:** Anfotericina B y Nistatina.
- **Espectro de actividad:** A nivel general son de amplio espectro. La anfotericina B, por ejemplo, tiene buena actividad contra ***Cryptococcus***, aunque en infecciones del sistema nervioso central se prefiere la flucitosina (**grupo de las pirimidinas fluoradas**), debido a que es un hongo que afecta principalmente al SNC, donde este grupo, a través de la barrera hematoencefálica, presenta una menor permeabilidad.
- **Mecanismo de acción:** Son fungicidas, ya que actúan sobre la membrana celular del hongo alterando sus funciones, lo que ocasiona su eliminación.

Vamos a hablar ahora de las características más específicas de las Anfotericina B:

- **Farmacocinética de la Anfotericina B:** Se va a eliminar mediante metabolización hepática y excreción renal.
- **Vía de administración de la Anfotericina B:** Parenteral intravenosa (efectos a nivel sistémico).
- **Indicaciones terapéuticas e interacción de la Anfotericina B:** Habría que tener cuidado en aquellos pacientes con insuficiencia renal (realizar un ajuste de dosis). Además, como es un fármaco nefrotóxico, va a potenciar la nefrotoxicidad de otros medicamentos (aminoglucósidos, cisplatino...). Si se administra conjuntamente con zidovudina, lo que ocurre es que la toxicidad en la médula ósea de este antirretroviral se ve incrementada, y dado que la anfotericina B produce hipopotasemia, puede incrementar la cardiotoxicidad de la digoxina.
- **RAMs de la Anfotericina B:** En cuanto a las reacciones adversas, principalmente la nefrotoxicidad, pero también si se administra de forma rápida por vía intravenosa, pueden aparecer arritmias cardíacas. Otro hecho importante es que la administración de este requiere de premedicación (antipiréticos, antihistamínicos o glucocorticoides), pues el simple hecho de administrarlo produce escalofríos, cefalea, vómitos, en algunos casos hipotensión y malestar general.
- **Uso clínico de la Anfotericina B:** Micosis sistémica grave.

Vamos a hablar ahora de la característica más específicas de la Nistatina:

- **Vía de administración de la Nistatina:** Tópica.
- **Farmacocinética de la Nistatina:** En su uso **tópico**, actúa localmente, lo que significa que no se absorbe en el organismo. En el tratamiento de la **micosis bucofaríngea** (como la candidiasis oral), se recomienda hacer **gárgaras** con la suspensión antes de escupirla. Sin embargo, si parte del fármaco es **ingerido accidentalmente, no representa un problema**, ya que **no se absorbe en el tracto digestivo**. En este caso, el medicamento se **elimina sin cambios por las heces**.
- **RAMs de la Nistatina:** Desde el punto de vista de las reacciones adversas, en el caso de candidiasis orofaríngea puede inducir alteraciones o, en el caso de administración a nivel superficial o en cavidades, pues sencillamente irritación.
- **Uso clínico de la Nistatina:** Candidiasis mucocutánea y micosis superficiales.

Características de los No Polienos

- **Representantes:** Griseofulvina.
- **Espectro de actividad:** Tiene un espectro de actividad muy importante, sobre todo frente a hongos que producen dermatomicosis. Y esa sería su principal indicación.
- **Mecanismo de acción:** Son fungistáticos, que actúan a nivel de ácidos nucleicos, impidiendo el ensamblaje de microtúbulos, impidiendo la proliferación.
- **Vía de Administración:** Oral.
- **Farmacocinética:** La griseofulvina es un fármaco que, a pesar de que se utiliza para micosis superficiales, su administración es oral (repercusiones sistémicas). En este caso, la eliminación es hepática.
- **RAMs:** Como principales reacciones adversas aparecen cuadros de toxicidad neurológica, gastrointestinales y fotosensibilidad.
- **Interacción con otros fármacos:** En relación con las posibles interacciones, aquí nos encontramos que la griseofulvina produce un incremento del metabolismo hepático de otros medicamentos. Y eso hay que tenerlo en cuenta a la hora de realizar los oportunos ajustes en la terapéutica.
- **Uso clínico:** Dermatofitosis (micosis superficial).

Características de las Equinocandinas

- **Representantes:** Caspofungina.
- **Espectro de actividad:** Su principal actividad frente a **Aspergillus**. También en algunas series se le asocia una actividad importante frente a *Candida Albicans*. Pero vamos a quedarnos con ese espectro de actividad centrado en el *Aspergillus* que, por cierto, **produce una micosis sistémica a nivel pulmonar muy importante y muy seria.**
- **Mecanismo de acción:** Son fungicidas, ya que actúan sobre la membrana celular del hongo alterando sus funciones (debilitan la pared celular), lo que ocasiona su eliminación.
- **Vía de administración:** Parenteral intravenoso.

- **Farmacocinética:** Eliminación hepática. En este caso y a pesar de su eliminación mediante metabolismo hepático, no encontramos interacciones de interés con otros fármacos.
- **RAMs:** Sus principales efectos adversos serían gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), toxicidad hepática (elevación de enzimas hepáticas) y reacciones cutáneas como exantema.
- **Uso clínico:** Candidiasis y Aspergilosis invasiva.

Grupo de Antibióticos: FARMACOCINÉTICA

<p>Anfotericina B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vía de administración: Intravenosa (i.v.) ▪ Eliminación: Hepática/Renal ▪ RAM: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefrotoxicidad ▪ Arritmias ▪ Interacción: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármacos nefrotóxicos ▪ Zidovudina ▪ Digitalicos 	<p>Nistatina</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vía de administración: Tópica ▪ Eliminación: Heces ▪ RAM: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinales (G-I) ▪ Irritación ▪ Interacción: No relevante 	<p>Griseofulvin a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vía de administración: Oral ▪ Eliminación: Hepática ▪ RAM: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurológicos ▪ Gastrointestinales (G-I) ▪ Fotosensibilidad ▪ Interacción: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Incrementa el metabolismo hepático de otros fármacos 	<p>Capofungin a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vía de administración: Intravenosa (i.v.) ▪ Eliminación: Hepática ▪ RAM: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinales (G-I) ▪ Hepáticos ▪ Exantema ▪ Interacción: No relevante
--	--	---	---

Grupo de Azoles

Otro grupo de antifúngicos serían los azoles, también de enorme importancia, principalmente aquellos azoles que se administran por vía sistémica (por vía oral o intravenosa). Aquí encontramos a:

- **Representantes:** Fluconazol (Triazol, de acción sistémica) y Clotrimazol (tópico).
- **Espectro de actividad:** Amplio espectro de actividad. También presentan actividad frente a Cryptococcus, y sería un tratamiento a tener en cuenta, en este caso de forma combinada con flucitosina, para una meningitis causada por ese hongo.
- **Indicaciones clínicas:** El Clotrimazol solo se utiliza en micosis superficial.

- **Mecanismo de acción:** Son fungicidas que actúan a nivel del Citocromo P450, impidiendo la síntesis de ergosterol, un componente fundamental en la membrana celular de los hongos.

Vamos a hablar ahora de la característica más específicas del Fluconazol:

- **Vía de administración del Fluconazol:** Parenteral, intravenoso u oral.
- **Farmacocinética del Fluconazol:** Mediante metabolización hepática y excreción renal de sus metabolitos. Una característica muy importante a recordar es que tiene un buen paso por barrera hematoencefálica.
- **RAMs del Fluconazol:** Pues van a ser gastrointestinales, hepáticas y la aparición de exantema.
- **Interacciones con otros fármacos del Fluconazol:** La interacción principalmente es la inhibición del metabolismo hepático de otros medicamentos (warfarina, ciclosporina, fenitoína...). Por lo que habrá que realizar registros de la concentración plasmática del fármaco inhibido y ajustar el tratamiento.
- **Uso clínico del Fluconazol:** Candidiasis (incluida la sistémica, como alternativa a la Anfotericina B) y Meningitis Criptocócica (asociado en el tratamiento con Flucitosina).

Vamos a hablar ahora de la característica más específicas de Clotrimazol, de forma resumida:

Se utilizaba solo en micosis superficiales. Por tanto, su vía de administración es tópica. No encontramos nada que decir en cuanto a la eliminación, y la irritación sería la principal reacción adversa, sin que acontezca ningún tipo de interacción.

- **Uso clínico de Clotrimazol:** Dermatofitosis, Candidiasis cutánea y Pitiriasis versicolor.

Grupo de Pirimidinas Fluoradas

- **Representantes:** Flucitosina (importante fármaco, sobre todo en infección fúngica sistémica y que asienta a nivel del sistema nervioso central).
- **Espectro de actividad:** Cryptococcus.

- **Mecanismo de acción:** Son fungicidas, ya que actúan inhibiendo la timidilato sintetasa, la cual es una importante enzima en la síntesis de ADN del hongo (detiene la replicación).
- **Vía de administración:** Parenteral, intravenoso u oral.
- **Farmacocinética:** En este caso, su eliminación es excreción renal, principalmente. Por lo que hay que elevar la precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que aquí la toxicidad suele ser bastante más grave. Por otro lado, recordemos que este fármaco atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica.
- **RAMs:** Recogemos toxicidad gastrointestinal, toxicidad en médula ósea y alopecia.
- **Interacciones con otros fármacos:** Hay que destacar algún tipo de interacción para ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
- **Uso clínico:** Candidiasis y Meningitis Criptocócica (asociado en el tratamiento con Fluconazol u otro antifúngico).

Grupo de Alilaminas

- **Representantes:** Terbinafina.
- **Espectro de actividad:** Presenta su mayor actividad justo para las infecciones por hongos que afectan de manera superficial.
- **Mecanismo de acción:** Son fungicidas que actúan a nivel del Citocromo P450, impidiendo la síntesis de ergosterol, el cual es un componente fundamental en la membrana celular de los hongos.
- **Vía de administración:** Oral.
- **Farmacocinética:** Se elimina mediante metabolización hepática.
- **RAMs:** Las reacciones adversas serían gastrointestinales y toxicidad hepática.
- **Interacciones con otros fármacos:** En este caso, anotar como interacción la disminución del metabolismo hepático.
- **Uso clínico:** Dermatofitosis.

Otros

Nos queda un último antifúngico muy interesante para el tratamiento de micosis, principalmente micosis ungueales, que clasificamos como “otros”, y que sería el ciclopirox. Este fármaco se emplea en una forma de presentación, que es una laca de uñas y, por tanto, como decíamos, puede funcionar muy bien para el tratamiento de micosis ungueales. La irritación sería el principal y único efecto adverso que podríamos atribuirle, y no hay ningún problema en relación con las interacciones, como es obvio.

Grupo de Antifúngicos: FARMACOCINÉTICA

Fluconazol	Cotrimazol	Flucitosina	Terbinafina	Ciclopirox
<ul style="list-style-type: none">▪ Vía de administración: Oral/i.v., BHE▪ Eliminación: Hepática/renal▪ RAM:<ul style="list-style-type: none">▪ G-I▪ Hepáticos▪ Exantema▪ Interacción: (-) metabolismo	<ul style="list-style-type: none">▪ Vía de administración: Tópica▪ Eliminación: --▪ RAM:<ul style="list-style-type: none">▪ Irritación▪ Interacción: --	<ul style="list-style-type: none">▪ Vía de administración: Oral/i.v.▪ Eliminación: Renal▪ RAM:<ul style="list-style-type: none">▪ G-I▪ Toxicidad MO▪ Alopecia▪ Interacción: Ajuste de dosificación en IR	<ul style="list-style-type: none">▪ Vía de administración: Oral▪ Eliminación: Hepática▪ RAM:<ul style="list-style-type: none">▪ G-I▪ Hepáticos▪ Interacción: (-) metabolismo	<ul style="list-style-type: none">▪ Vía de administración: Tópica▪ Eliminación: --▪ RAM:<ul style="list-style-type: none">▪ Irritación▪ Interacción: --

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), s.f.), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 7: ANTIVIRALES

(Autor: Ana María Sánchez Tévar)

Los antivirales los clasificaremos dentro de dos grupos: antivirales **contra el VIH** (o antirretrovirales) y antivirales que **no** son anti-VIH. Centrándonos primordialmente en el primer grupo, aunque vamos a empezar por los **no VIH (todos aquellos que usamos para el resto de virus)**.

CLASIFICACIÓN ANTIVIRALES NO VIH

- **Análogos de nucleósidos:** Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir (Famciclovir), Ganciclovir, Valganciclovir, Ribavirina, Trifluridina.
- **Análogos de nucleótidos:** Cidofovir, Adefovir.
- **Análogos de pirofosfatos:** Foscarnet.
- **Aminas tricíclicas:** Amantadina.
- **Inhibidores neuroaminidasa:** Zanamivir, Oseltamivir.
- **Interferones.**
- **Inhibidores NS3 (proteasa), NS5A (complejo replicación), NS5B (polimerasa).**
- **Antivirales de acción directa frente virus hepatitis C (VHC):** sofosbuvir.

Clasificación Antivirales no VIH, según uso clínico

Fármacos Comunes	Indicaciones	Fármacos para Casos Graves	Otros Tratamientos
<ul style="list-style-type: none">▪ Aciclovir▪ Valaciclovir▪ Penciclovir▪ Famciclovir▪ Ribavirina▪ Trifluridina	<ul style="list-style-type: none">▪ Herpes▪ V. Zoster▪ VEB▪ CMV▪ VRS▪ VHB▪ VHC▪ Gripe	<ul style="list-style-type: none">▪ Ganciclovir▪ Valganciclovir▪ Foscarnet▪ Cidofovir	<ul style="list-style-type: none">▪ Interferón pegINF-α▪ Tenofovir (TNF)▪ Entecavir (ETV)▪ Palivizumab▪ Amantadina▪ Oseltamivir▪ Zanamivir

Los virus más relevantes que vamos a tratar son: **virus del Herpes, Varicela-Zoster (V-zoster), virus Epstein-Barr (VEB)** y **Citomegalovirus (CMV)**. Los cuales pueden dar problemas graves en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, debemos distinguir muy bien los tratamientos de primera elección o segunda elección, por si aparecieran problemas de intolerancia, infección grave o resistencias (esta última es más probable que suceda en CMV).

Así se dividen en dos grandes bloques el tratamiento para estos virus, en **Fármacos Comunes** y **Fármacos para Casos Graves**.

Fármacos Comunes o Fármacos para el tratamiento de la familia del Herpes-Virus, Citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr.

Los **antivirales comunes** son análogos de nucleósidos, siendo los más relevantes y de primera línea de tratamiento:

Aciclovir: Es análogo de nucleósidos. Tiene como mecanismo de acción inhibir la DNA polimerasa viral. Su espectro de actividad son los virus comentados en el esquema. Aunque sea de primera elección, en algunas ocasiones, si hay resistencia, se necesitan otros fármacos.

- Ventajas: Se puede usar por cualquier vía. Tiene mucha distribución, traspasa BHE y sale inalterado por orina, por lo que hay que ajustar dosis si hubiera insuficiencia renal.
- Las RAM dependen de la vía. Por ejemplo, la vía oftálmica (queratopatía punctata), si crema (eritema), si vía oral (molestia intestinal), la más grave, por parenteral (nefro y neuro toxicidad).

Valaciclovir, Penciclovir, Fanciclovir y Trifluridina (se utiliza para la queratoconjuntivitis del virus herpes) son otros fármacos más pertenecientes a este grupo.

Fármacos para casos graves o Antivirales para casos graves

Ganciclovir: Casos graves de infecciones de citomegalovirus, se usa conjuntamente con Valganciclovir.

Valganciclovir: Casos graves de infecciones de citomegalovirus, se usa conjuntamente con Ganciclovir.

El Foscarnet: Es un análogo de pirofosfato, que se utiliza cuando aparece resistencia a Aciclovir y cuando hay una infección grave por CMV. Su mecanismo de acción es unirse directamente al ADN polimerasa viral. Puede servir en el tratamiento de aquellos virus que comentamos en el esquema que eran resistentes a los análogos de nucleósidos. Por ejemplo el Aciclovir. Solo se usa por vía intravenosa de administración. Se elimina por orina (de nuevo, ojo con insuficiencia renal y nefrotoxicidad). La anemia y la leucopenia son sus RAM más relevantes. Su uso clínico debe ser como alternativa a CMV si hay una reacción grave o resistencia.

El Cidofovir: Es un análogo de nucleótido que se utiliza cuando aparece retinitis (riesgo de ceguera) de CMV. Tiene como mecanismo de acción ser un inhibidor competitivo de la DNA-polimerasa viral y el espectro de acción también se centra en el herpes. Solo se puede administrar vía intravenosa (menos si es retinitis por CMV, que será intravítrea). Tiene larga semivida y su administración es semanal.

- Las RAM: **NEFROTOXICIDAD**, Neutropenia, Alt. Oculares.
- Uso clínico: Alternativa a ganciclovir y foscarnet en retinitis por CMV.

Como decíamos, es importante remarcar que este virus (CMV) da muchos problemas en pacientes inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO CONTRA LA GRIPE Y EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

Este tratamiento realmente no sería la forma más adecuada de abordar a estos virus, debido a que la vacunación siempre va a ser la mejor arma que tenemos en sanidad, pero siempre puede darse el caso en el que el paciente padezca síntomas graves, que no esté vacunado o que esté parcialmente vacunado. Para ello podemos usar un antiviral análogo, como **Ribavirina**, aunque no sea de primera elección de forma habitual. Aunque **otra opción** para el VRS es un anticuerpo monoclonal, el **Palivizumab**.

Hay otros antivirales para la gripe (aunque repetimos que lo más eficaz es la vacunación), como lo son **Amantadina**, **Oseltamivir** y **Zanamivir**.

- **Amantadina**. Su mecanismo de acción es inhibir la descapsidación viral. Solo se administra vía oral y tiene RAM importantes (como toxicidad neurológica). Este fármaco se usa menos que los siguientes dos.
- **Zanamivir/Oseltamivir**. Su mecanismo de acción es inhibir la neuroaminidasa, evitando que las réplicas de virones se separen del ácido oxálico y salgan al exterior, es decir, no siguen infectando otras células. Sus principales ventajas son: se pueden administrar vía inhalada y sus RAM son menores, por ejemplo, molestias digestivas.

GRUPO	VIRUS	FÁRMACOS	VÍA	ELIMINACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Inh. neuroaminidasa	V. influenza A, B	Oseltamivir	p.o.	-	G.I., diarrea, irritación
		Peramivir	i.v.	Renal	-
		Zanamivir	inh.	-	-
Inh. endonucleótido	V. influenza A, B	Baloxavir marboxilo	p.o. (alim.)	Hepática → Renal	Diarrea
Adamantanos	V. influenza A	Amantadina	p.o.	Renal	G.I., toxicidad neurológica, arritmias
		Rimantadina	p.o.	Hepática	-
Análogos nucleósidos	(-) Polimerasa ARN	Ribavirina	p.o. (alim.), inh.	Hepática → Renal	Anemia, ↑ bilirrubina, no embarazo
	VSR, V. ARN, ADN	-	-	-	-
	SARS-CoV-2	Remdesivir	i.v.	Renal	G.I., hepática, anemia, hiperglucemia

TRATAMIENTO CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Encontramos **inhibidores de la transcriptasa inversa** (también usados en VIH). Además, se combinan con **Interferón** y hacen que la semivida de eliminación sea más larga. Esta combinación permite que la administración por vía parenteral tenga márgenes de tiempo bastante más grandes.

FÁRMACO	TIPO	VÍA	ELIMINACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Peginterferón α-2a	Inmunomodulador	s.c.	Hepática, Renal	↑ Enzimas huésped ↓ Traducción ARN viral ↑ Degradación ARNm/ARNt	😷 Sd. gripal Depresión M.O. 😴 Fatiga ⚖️ Pérdida de peso 🍖 Toxicidad neurológica ❤️ Insuficiencia cardíaca
Entecavir	Análogo nucleósido	p.o.	Renal	✗ Transcriptasa inversa (TI)	⚠️ Nefrotoxicidad

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (VHC)

Antiguamente, el tratamiento de la VHC conducía a veces al desarrollo de hepatocarcinoma y a la supervivencia limitada del paciente, pero el surgimiento de antivirales de acción directa cambió esta situación. Los **Antivirales de acción directa (AAD)** deben ser siempre el **tratamiento de elección**, ya que curan la infección hasta un 95% y hay respuesta viral sostenida después de 12 semanas (nula actividad por parte del virus), pueden usarse de hecho sin necesidad de coadyuvantes como Interferón o Ribavirina. Aunque, como existe la intervariabilidad genotípica, se usan a veces combinados para asegurar la eficacia total del tratamiento.

Dentro de los AAD (que observamos en la siguiente tabla), vamos a mostrar especial atención **al Sofosbuvir**, el cual es realmente ventajoso, puesto que remite la patología.

Truquito: La tabla se va a dividir en **inhibidores de la proteasa NS3** (todo coincide con que la terminación es “-previr”). Después tenemos **inhibidores del complejo de replicación NS5A** (la terminación para los fármacos será “-asvir”). Por último, **inhibidores de polimerasa**, el primero que apareció fue **Sofosbuvir**, (con terminación “-buvir”).

Finalmente, sobre los AAD, como vemos las reacciones adversas están en el cuadro naranja y **es muy importante tener en cuenta las interacciones por citocromo o P-glicoproteína.**

GRUPO	FÁRMACOS	VÍA	ELIMINACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS
Inh. de la proteasa NS3/NS4A	Grazoprevir, Voxilaprevir, Glecaprevir	p.o.	CYP	Exantema, prurito, náusea, fatiga, anemia, Cl: cirrosis descompensada
Inh. de la polimerasa NS5B	Sofosbuvir	p.o.	Renal	Fatiga, cefalea
Inh. de replicación NS5A	Ledipasvir, Daclatasvir, Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir	p.o.	(Elbasvir: CYP, Pibrentasvir: P-gp)	Fatiga, cefalea, náusea (Ledipasvir requiere alim. y pH ácido)

Resumen de consideraciones del tratamiento VHC

1. Los AAD tienen una tasa de curación del 95%.
2. La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en las 12 semanas después del tratamiento.
3. Se utilizan los AAD sin interferón (INF) ni ribavirina (RBV).
4. Si se utilizan combinaciones pangénóticas, no es necesaria la determinación del genotipo para decidir el tratamiento.

ANTIVIRALES ANTI-VIH

Como sabemos, el VIH es una enfermedad sumamente famosa y que ha llevado a la comunidad científica y sanitaria a innumerables estudios. Actualmente, el objetivo terapéutico es reducir la carga viral plasmática (CVP) por debajo de los niveles detectables (<50 copias/ml). Para ello debemos fijarnos en las interacciones farmacológicas, la disponibilidad, el coste, las preferencias del médico o paciente, la tolerabilidad, la adherencia, los tratamientos previos y las resistencias cruzadas. Esto es importante porque, dependiendo del paciente, todo esto puede variar y, como hay muchos fármacos, se debe elegir la mejor opción en función de esto.

¿Cómo conseguir la mejor adherencia posible en este tipo de tratamiento?

Si queremos que haya adherencia al tratamiento, no hay nada mejor que un único comprimido que contenga los distintos fármacos que constituyen el tratamiento con los retrovirales (**el estándar de 3 fármacos retrovirales más los que use el paciente según sintomatología**).

Cabe resaltar que se debe cambiar de pauta si aparecen interacciones farmacológicas (porque en la enfermedad del SIDA se suelen tomar medicamentos por la diferente

sintomatología, por ejemplo, antidiarreicos, antiprotozoarios...). También, si se detecta resistencia, habrá que cambiar.

Hay que reconocer que no es fácil el tratamiento según los recursos económicos del país.

CLASIFICACIÓN DE ANTIVIRALES ANTI-VIH

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI) (los primeros que aparecieron)

Análogos de nucleósidos (ITIAN)

- Zidovudina (AZT)
- Didanosina (ddI)
- Estavudina (d4T)
- **Lamivudina (3TC)**
- **Tenofovir (TDF) (análogo de nucleótido)**
- **Emtricitabina (FTC)**
- **Abacavir (ABC)**

ITIAN hay muchos, en rojo están los más usados. La Lamivudina (3TC) es la más importante. Las combinaciones iniciales que se suelen dar son: TDF/FTC o ABC/3TC.

No análogos de nucleósidos (ITINN)

- Nevirapina (NVP)
- **Efavirenz (EFV)**
- Etravirina (ETR)
- **Fosamprenavir**

ITINN también hay muchos, en rojo los más usados. Es importante Efavirenz (EFV).

Inhibidores de la Proteasa (IP)

IP: Inhibidores de proteasas normales

- Saquinavir (SQV)
- Indinavir (IDV)
- Ritonavir (RTV)
- Nelfinavir (NFV)
- Amprenavir/Samprenavir (APV/FPV)
- Lopinavir (LPV)
- Atazanavir (ATV)
- Tripanavir (TPV)
- Darunavir (DRV)

IP/r: Son los que se usan como pauta recomendada.

- **ATV/r**
- **DRV/r**
- **LPV/r**

La “r” después del acrónimo (“ATV/r”) quiere decir que son inhibidores de la proteasa **POTENCIADOS**. Son aquellos que se administran conjuntamente con otro IP a dosis bajas, el **RITONAVIR**.

Ejemplo: **ATV/r es el ATV + Ritonavir**. Porque el ritonavir inhibe el metabolismo y hace que la concentración plasmática de los fármacos sea mayor.

Nuevamente recordar que la pauta recomendada es con potenciación.

Inhibidores de la entrada

Inhibidores de la Fusión: Representante **Enfuvirtida**

Antagonistas de receptores de quimiocinas CCR5: Representante, **Maraviroc**

Inhibidores de la Integrasa (INI) (Para dar diferentes opciones terapéuticas según la fase del virus).

- **Raltegravir**
- **Dolutegravir (DTG)**
- **Elvitegravir**
- **Bictegravir**

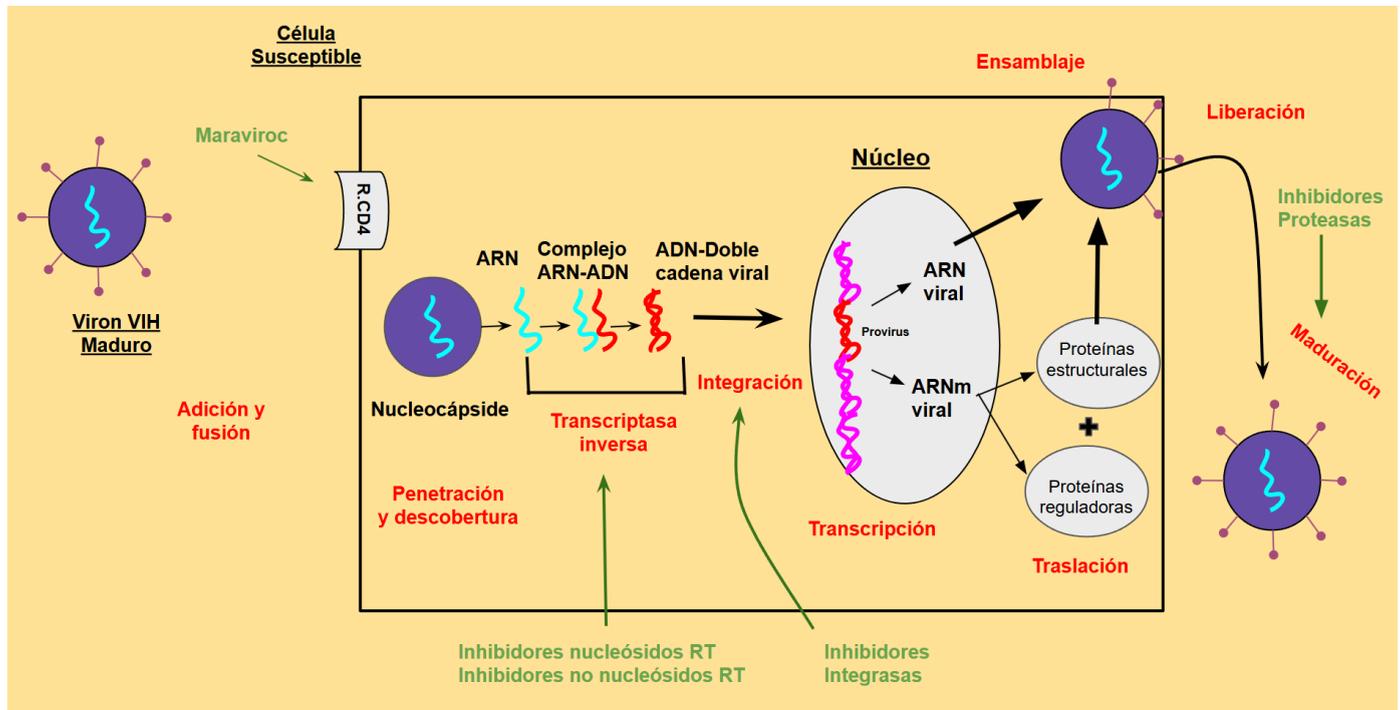
PAUTAS DEL TRATAMIENTO DE INICIO CONTRA EL SIDA (las más utilizadas)

1. **Dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 INI.**
2. **Dos ITIAN + 1 no análogo (ITINN).**
3. **Dos ITIAN + inhibidor de proteasa (IP/p).**
4. **Lamivudina (3TC) + (1 ITIAN) + Dolutegravir (DTG) u otro INI**

Con estas pautas deberíamos tener la CVP inferior a 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ANTIVIRALES ANTI-VIH

Mecanismo de acción de los fármacos



Como ya sabemos, el virus necesita de nuestras células para proliferar, por ello nuestra farmacología va encaminada a impedir distintas situaciones en las que el virus puede aprovechar para atacarlas.

Naturalmente, la primera situación que debemos evitar es que entre en la membrana plasmática, para esto tenemos a los **inhibidores de la fusión y aquellos fármacos que inhiben los receptores de quimiocina CCR5**.

Por otro lado, si el virus se llega a adherir a este, posee la transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa transforma el ARN viral en ADN, esto lo hace el virus con la finalidad de integrarlo en el núcleo de la célula para valerse de nuestra maquinaria biológica y así proliferar. No obstante, tenemos **inhibidores de transcriptasa inversa** e **inhibidores de la integrasa**, los cuales van al núcleo de la célula neutralizando este sistema.

Si llegase a integrarse al ADN, la célula empieza a trabajar para él. Este producirá una cantidad de polipéptidos que ayudan en la formación de nuevos viriones, para ello necesita de proteasas, que son enzimas que recortan el material genético que le interesa. Debido a esto hemos desarrollado los **inhibidores de esa proteasa**.

Como vemos, el mecanismo de acción de los distintos fármacos está íntimamente relacionado con el objetivo terapéutico. Lo cual nos clarifica por qué realizamos las anteriores combinaciones de fármacos para reducir la carga viral.

Resto de características más relevantes

FÁRMACO	VÍA ADM.	ELIMINAC.	RAM	INTERACCIÓN
ITI	Oral	Renal	G-I, Acidosis láctica, Esteatosis hepática, Pancreatitis, Neuropatía periférica	-
IP	Oral	Hepática/Renal	G-I, Alteraciones del metabolismo, Redistribución de la grasa	(-) metabolismo
INI	Oral	Hepática (Conjug.)	G-I, Neurológicos	-
(-) CCR5	Oral	Hepática/Renal	G-I, Neurológicos	-
(-) Fusión	S.C.	Renal	Cefalea, Fiebre	-

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (GEITS, GESIDA y GEHEP, 2024), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 8: ANTITUBERCULOSOS (TBC)

(Autor: Nerea Lobato Domínguez)

Los fármacos utilizados para combatir la tuberculosis se clasifican en:

- **Primera línea:** Prioritarios, seguros y más eficaces.
- **Segunda línea:** Reserva para casos de resistencia bacteriana.

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Estos son los más efectivos y se emplean inicialmente en el tratamiento estándar de la tuberculosis (TB).

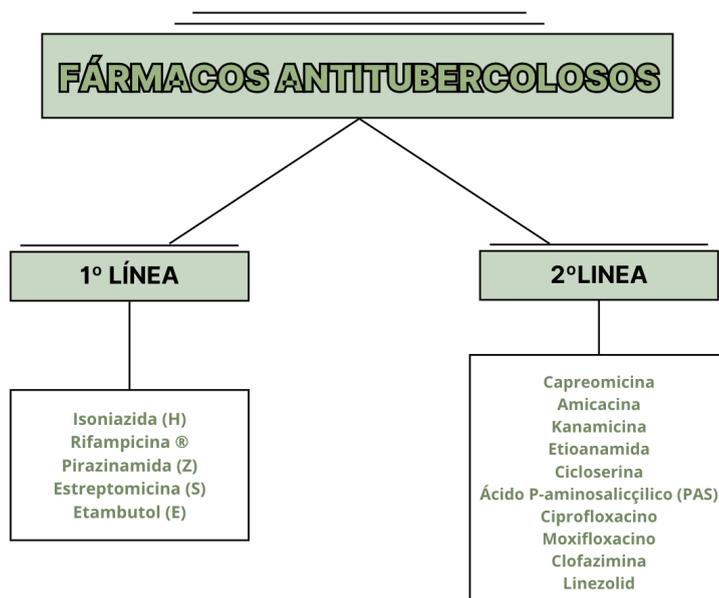
- **Fármacos principales:**
 - Isoniazida (H)
 - Rifampicina ®
 - Pirazinamida (Z)
 - Estreptomina (S)
 - Etambutol (E)

***La importancia de las siglas:** Cada medicamento se identifica por una letra que facilita la creación de esquemas y resúmenes para entender las combinaciones utilizadas en distintos esquemas terapéuticos.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Indicados cuando los fármacos de primera línea fallan debido a resistencia del bacilo (*Mycobacterium tuberculosis*).

Estos medicamentos son menos efectivos, presentan mayor toxicidad y requieren mayor tiempo de administración. **Ejemplos:** Kanamicina, Amikacina, Cicloserina, Levofloxacino, Moxifloxacino.



- La variedad de fármacos disponibles busca abordar casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) y extensamente resistente (XDR-TB).

¿CUÁLES SON LOS FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA?

La estrategia terapéutica antituberculosa se basa en tres principios fundamentales:

1. Asociar Fármacos

- **Propósito:** Reducir la aparición de resistencias bacterianas.
- **Beneficio:** Al usar múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, se dificulta que el bacilo desarrolle resistencia.

2. Prolongar el Tratamiento

- **Propósito:** Evitar recaídas.
- **Beneficio:** La tuberculosis requiere tratamientos largos debido a la lenta replicación del bacilo y su capacidad de persistir en estado latente.

3. Administrar Dosis Simultánea y Única

- **Propósito:** Mejorar la adherencia terapéutica.
- **Beneficio:** Una administración conjunta de varios medicamentos facilita el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

¿CUÁLES SERÍAN LOS OBJETIVOS DE LA TERAPÉUTICA ANTITUBERCULOSA?

Pues, se agrupan en tres grandes áreas, según el tipo y la gravedad de la infección:

1. Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente

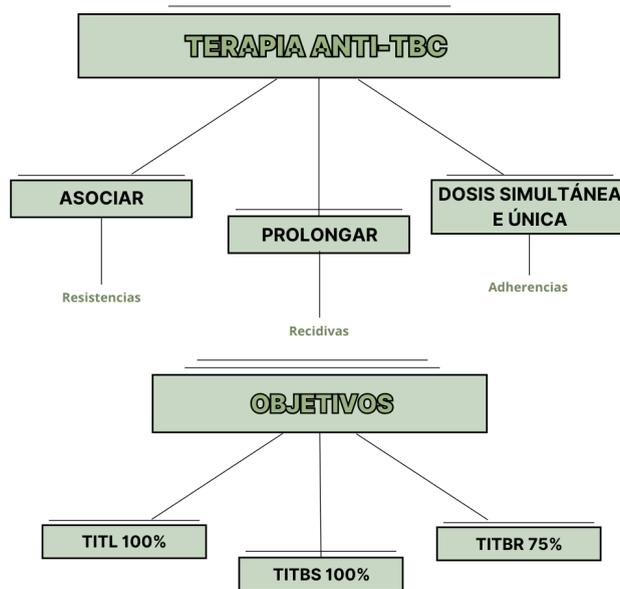
- **Meta:** Resolver el 100% de los casos.
- **Enfoque:** Usar tratamientos preventivos para evitar la progresión a enfermedad activa.

2. Tratamiento de la Enfermedad Tuberculosa Sensible

- **Meta:** Resolver el 100% de los casos.
- **Enfoque:** Utilizar fármacos de primera línea en esquemas estándar y bien tolerados.

3. Tratamiento de la Tuberculosis con Gérmenes Resistentes

- **Meta:** Lograr un 75% de éxito terapéutico.
- **Enfoque:** Emplear esquemas adaptados con fármacos de segunda línea o tratamientos prolongados, en caso de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) o extensamente resistente (XDR-TB).



QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis se utiliza para prevenir la aparición de la tuberculosis activa en personas con alto riesgo de haber estado expuestas al bacilo. Esto implica:

- **Pruebas iniciales negativas:**
 - **Prueba de tuberculina o IGRA:** Resultados negativos.
 - **Radiografía de tórax:** Sin signos de infección activa.

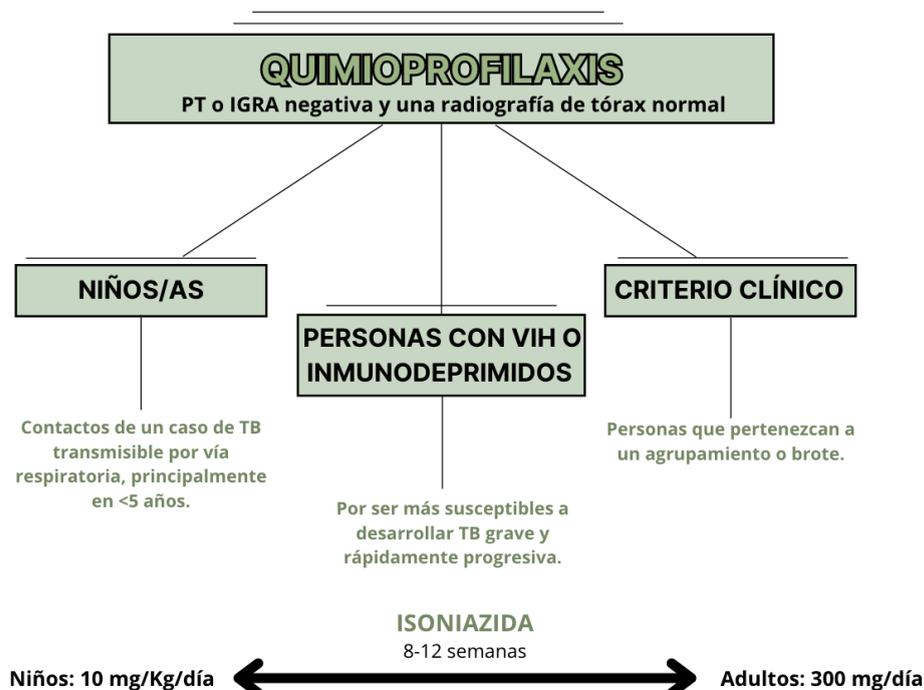
¿Cuándo se administra quimioprofilaxis ante la sospecha de contacto con un paciente infectado?

Ante una población diana que se considera de riesgo. Se procede a la quimioprofilaxis en los siguientes grupos de riesgo:

- **Niños/as:** Debido a su mayor vulnerabilidad a desarrollar tuberculosis activa tras el contacto.
- **Personas con infección por VIH o inmunodeprimidas:** Por su sistema inmunológico debilitado, son más susceptibles a la progresión de la infección latente a enfermedad activa.
- **Casos de contacto masivo o brote:** Personas expuestas en situaciones de aglomeración, como en escuelas, hogares o eventos donde se haya producido un brote.

Tratamiento Quimioprolaxis

Se utiliza isoniacida entre 8 y 12 semanas, esta duración es la misma para todos los grupos; sin embargo, no usamos la misma dosis. **Siendo la dosis total en adultos de 300 mg/día y 10 mg por kilogramo de peso y día en niños.**



TRATAMIENTO TUBERCULOSIS LATENTE

El tratamiento de la infección tuberculosa latente se aplica a pacientes que han sido infectados por el bacilo de la tuberculosis, pero que no han desarrollado la enfermedad activa.

Premisas para iniciar el tratamiento:

1. **Ausencia de enfermedad tuberculosa activa:** El paciente debe tener una radiografía de tórax normal y pruebas que descarten la enfermedad activa.
2. **Sin enfermedad hepática:** Es importante confirmar que el paciente no presenta patologías hepáticas previas.
3. **Evitar el consumo excesivo de alcohol:** Se debe evaluar y descartar el abuso de alcohol, ya que podría afectar la seguridad del tratamiento.
4. **Sin hipersensibilidad al fármaco:** El paciente no debe ser alérgico a la isoniacida, que es el medicamento utilizado para este tratamiento.

Durante unos 6 meses, aunque **puede extenderse a 9 meses** en el caso de niños, infectados por VIH o personas con lesiones residuales observadas en pruebas de imagen. Con la **dosis** tal y como las indica la quimioprolaxis, tanto en niños como en adultos.

Resumen

Requisitos Previos:

- ✓ No tuberculosis (TB)
- ✓ No enfermedad hepática
- ✓ No consumo excesivo de alcohol
- ✓ No hipersensibilidad

Tratamiento con Isoniacida

 Dosis y Duración:

- **Adultos:** 300 mg/día
- **Niños:** 10 mg/kg/día
- **Duración estándar:** 6 meses
- **Casos especiales:** 9 meses si hay infección por VIH o lesiones residuales.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA

Que se divide en dos fases principales: **fase inicial intensiva** y **fase de continuación**.

En la **fase inicial** utilizaremos durante dos meses cuatro fármacos:

- **Rifampicina:** Fundamental en el tratamiento antituberculoso.
- **Isoniazida:** Clave en esquemas de primera línea, con amplio espectro antimicrobiano.
- **Pirazinamida:** Eficaz en fases iniciales del tratamiento.
- **Etambutol:** Útil en combinación con otros fármacos; debe controlarse por riesgo de toxicidad ocular, puede producir algunas reacciones adversas, entre ellas una neuritis óptica, por ello, se tiende a intentar retirarlo de ese tratamiento lo antes posible.

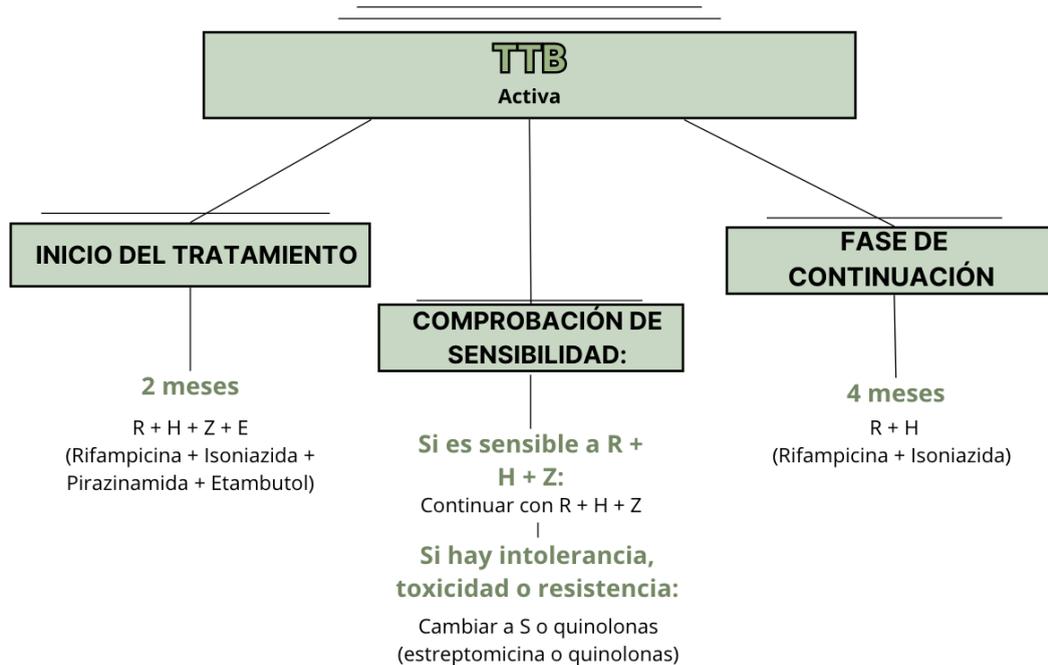
Si se presenta reacción al etambutol: Deberemos comprobar si hay sensibilidad para los otros tres fármacos: rifampicina, isoniazida y pirazinamida, y seguiremos el esquema terapéutico con tres fármacos.

Por otro lado, en todo momento, también es importante comprobar que no hay intolerancia, toxicidad o resistencia a esos fármacos que consideramos como tratamiento habitual. Porque si eso ocurriese, habría que retirar el fármaco que provoca ese problema de intolerancia o toxicidad, o que induce ese problema de resistencia, y utilizar **estreptomina o quinolonas**.

En la **fase de continuación** son cuatro meses donde solo vamos a administrar dos fármacos: rifampicina e isoniazida.

**En resumen:*

1. **Fase inicial:** 2 meses con 4 fármacos (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Etambutol).
2. **Fase de continuación:** 4 meses con 2 fármacos (Rifampicina e Isoniazida).



TRATAMIENTO TUBERCULOSIS DE GÉRMENES MULTIRRESISTENTES

El manejo de la tuberculosis causada por **gérmenes multirresistentes** (TB-MDR) y **extensamente resistentes** (TB-XDR) requiere un enfoque estructurado y diferenciado, que incluye regímenes prolongados o acortados según las características del caso.

En un esquema convencional de régimen largo, tenemos la **fase intensiva**, la cual se mantiene hasta la negativización de los cultivos o hasta alcanzar los seis meses de tratamiento. Luego vendría la **fase de continuación**, que son 21 meses, en tratamiento largo.

Existe un esquema acortado, en el que hay una fase inicial de cuatro meses hasta la negativización de la baciloscopia y una fase de continuación de cinco meses que puede llegar a extenderse a ocho.

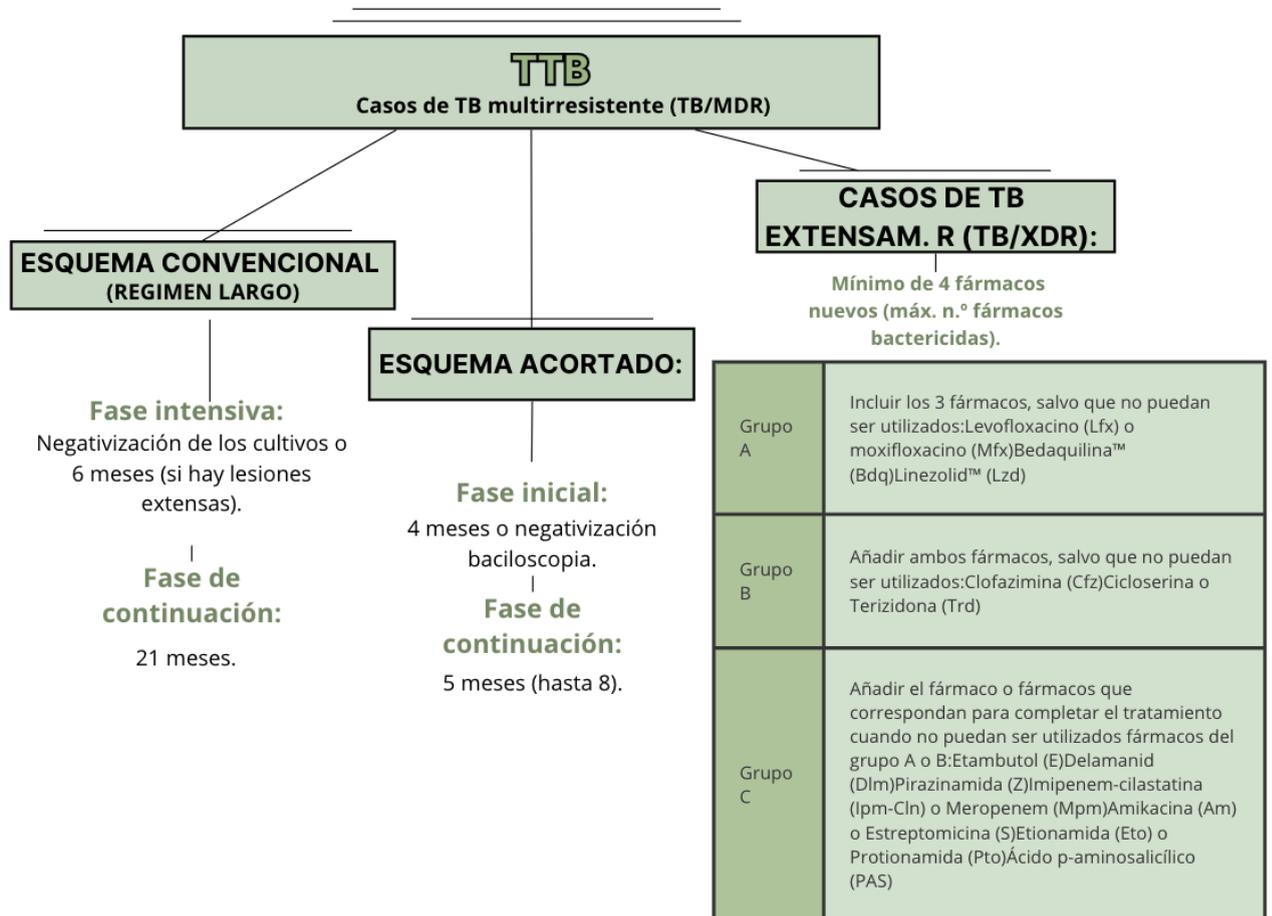
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE

El tratamiento requiere ajustes adicionales con fármacos de segunda línea y debe ser individualizado. Se prioriza el uso de combinaciones que incluyan agentes más recientes y activos frente a cepas altamente resistentes.

Premisas para el tratamiento de la TB-XDR

1. **Uso de al menos cuatro fármacos nuevos:**
 - Estos deben ser diferentes de los medicamentos a los que el bacilo ya es resistente.
 - Esto aumenta las posibilidades de éxito, ya que los fármacos nuevos tienen más probabilidades de ser efectivos.
2. **Prioridad a fármacos bactericidas:**

- Los bactericidas son aquellos que matan directamente al bacilo, en lugar de solo detener su crecimiento.
- Esto es crucial en casos de resistencia, ya que se necesita un tratamiento más potente.



FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Isoniazida (H)

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis de la pared bacteriana (ácidos micólicos).
- **Vía de administración:** Oral. Fundamental debido al tratamiento prolongado y la necesidad de autoadministración.
- **Eliminación:** Metabolismo hepático y excreción renal.
- **RAM:** Hepatotoxicidad y neuropatía periférica.
- **Interacciones:**
 - Incremento de toxicidad hepática con alcohol.
 - Antiácidos retrasan la absorción, se recomienda un intervalo de 2 horas entre la administración de isoniazida y antiácidos.
 - Inhibe el metabolismo hepático de otros fármacos.

Rifampicina (R)

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas.
- **Vía de administración:** Oral.
- **Eliminación:** Hepática (circulación enterohepática), implicando también la vía digestiva y biliar. Importante considerar la circulación enterohepática.
- **RAM:** Gastrointestinales, hepatotoxicidad, alteraciones hematológicas y tinte rojizo en secreciones (lágrimas, orina); advertir al paciente para evitar alarmas innecesarias.
- **Interacciones:**
 - Antiácidos afectan la absorción, intervalo de 2 horas recomendado.
 - Induce el metabolismo hepático de otros fármacos.
 - Disminuye la eficacia de otros fármacos como anticonceptivos orales, anticoagulantes y antirretrovirales.

Pirazinamida (Z)

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis de ácidos micólicos.
- **Vía de administración:** Oral.
- **Eliminación:** Hepática.
- **RAM:** Hepatotoxicidad, gastrointestinales, artralgias, hiperglucemia.
- **Interacciones:** No se reportan interacciones significativas.

Etambutol (E)

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
- **Vía de administración:** Oral.
- **Eliminación:** Renal.
- **RAM:** Neuritis óptica (motivo de su retirada temprana): dosis-dependiente y potencialmente reversible si se detecta a tiempo; hepatotoxicidad y alteraciones gastrointestinales.
- **Interacciones:** No se reportan interacciones significativas.

Estreptomina (S)

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis proteica (antibiótico aminoglucósido).
- **Vía de administración:** Parenteral intramuscular.
- **Eliminación:** Renal.
- **RAM:** Nefrotoxicidad, ototoxicidad (inicialmente afecta frecuencias altas, puede ser irreversible), bloqueo neuromuscular.
- **Interacciones:** Potenciación de nefrotoxicidad con diuréticos o fármacos nefrotóxicos.

***Primer fármaco desarrollado para la tuberculosis:** La estreptomina, si bien históricamente importante, ha sido desplazada en esquemas estándar de tratamiento inicial debido a sus efectos adversos. Sin embargo, se conserva dentro de la denominación de **fármacos de primera línea** por su relevancia histórica y utilidad en casos específicos.

Presenta grandes problemas por su elevada toxicidad, principalmente la ototoxicidad (oído).

Excepto estreptomycin, todos comparten la característica de **toxicidad hepática**. Por ello:

1. **Control periódico de la función hepática** mediante bioquímica sanguínea.
2. **Acciones frente a alteraciones hepáticas:**
 - Incremento de transaminasas.
 - Modificación o suspensión del tratamiento si es necesario.
 - Uso de fármacos de segunda línea como alternativa.

Este conocimiento es crucial para garantizar un tratamiento efectivo y seguro.

Fármaco	Mec- acción	Vía adm.	Eliminac.	RAM	Interacción
Isoniazida	(-) síntesis pared	oral	Hepática/renal	Hepáticos, Neurológica	Alcohol, Antiácidos, (-) metabolismo
Rifampicina	(-) síntesis prot.	oral	Hepática (biliar)	G-I, Hepáticos, Hematológicos, Tiñe secreciones	Antiácidos, (+) metabolismo
Pirazinamida	(-) síntesis ac. micólicos	oral	Hepática	Hepáticos, G-I, Artralgias, Hiperuricemia	No
Etambutol	(-) síntesis pared	oral	Renal	Neuritis óptica, Hepáticos, G-I	No
Estreptomycin	(-) síntesis prot.	i.m.	Renal	Nefrotoxicidad, Ototoxicidad, Bloqueo N-M	Diuréticos, F. nefrotóxicos

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

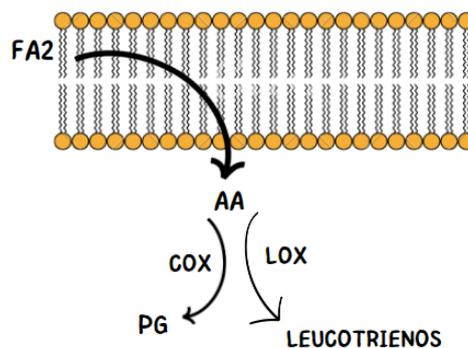
TEMA 9: FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

(Autor: Irene Pérez Serrano)

Nuestro organismo está diseñado para afrontar cualquier situación que altere su funcionamiento, activando mecanismos de defensa como la inflamación. Desde el punto de vista sanitario, cuando vemos una respuesta exagerada ante el dolor e inflamación, actuamos con fármacos antiinflamatorios.

En primer lugar, debemos conocer que existe una enzima llamada fosfolipasa A2 (FA2) en las membranas plasmáticas. Esta es responsable de la conversión de los fosfolípidos en ácido araquidónico (AA). El ácido araquidónico puede ir por dos vías enzimáticas:

1. **La ciclooxigenasa (COX)**. Si el AA interacciona con la COX, se forman las prostaglandinas (PG).
2. **La lipooxigenasa (LOX)**. Si el AA interacciona con la LOX, se forman los leucotrienos.



Además, tanto los leucotrienos como las prostaglandinas son indispensables para la producción de la respuesta inflamatoria ante el ataque de microorganismos.

Los **fármacos anti-inflamatorios**, pueden actuar de la siguiente forma:

- Si el foco de acción lo queremos poner a nivel de la **COX**, lo haremos mediante (Antiinflamatorios no esteroideos).
- Si el foco de acción lo queremos poner a nivel de la **FA2**, lo haremos mediante los **glucocorticoides** (Antiinflamatorios esteroideos).

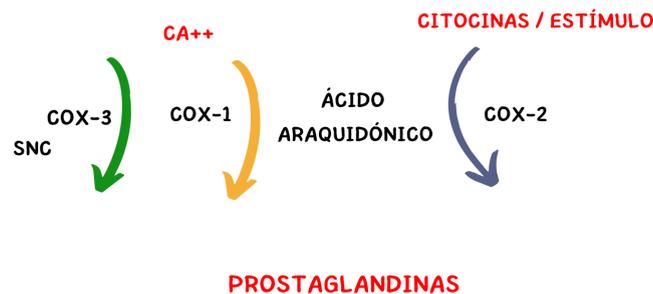
AINE

Los AINE son fármacos antiinflamatorios que intervienen sobre la COX, bloqueándola. Esta inhibición impide el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas.

Encontramos varios tipos de COX:

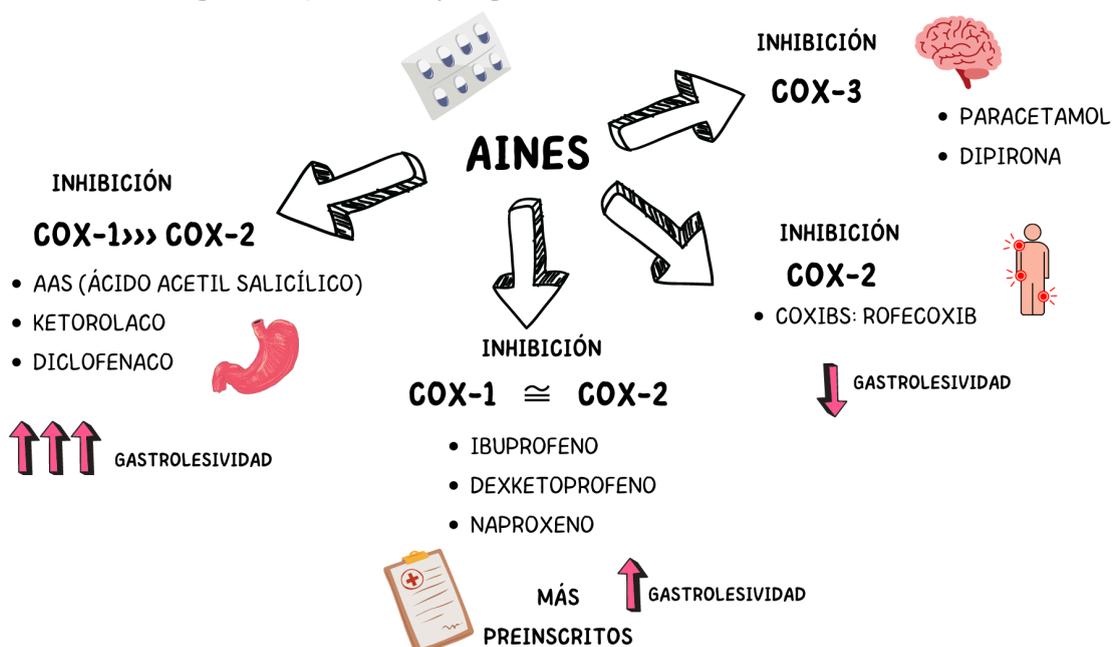
- La **COX-1** es una enzima constitutiva, sus niveles dependen del Ca^{2+} . Fisiológicamente, se producirían de forma constante prostaglandinas. La COX-1 produce en la plaqueta tromboxano (vasoconstrictor y agregante) y en el endotelio produce prostaciclina (vasodilatador y antiagregante). Así se consigue un equilibrio homeostático.

- La **COX-2** es una enzima inducible que solo se pone en funcionamiento cuando hay un estímulo, mediante la aparición de las citocinas.
Las citocinas nos sirven de alarma ante un estímulo, como puede ser una herida, ya que nos ponen en aviso. Como consecuencia, la COX-2 se activará, comenzando a producir prostaglandinas, necesarias para responder a dicho estímulo.
- La **COX-3** la podemos encontrar en el cerebro principalmente. También es constitutiva (calcio dependiente), aunque no genera tanta cantidad de prostaglandinas como la COX-1. Modula las vías nociceptivas.



Funciones de las prostaglandinas:

- Vasodilatación arterial.
- Antiagregante plaquetario.
- Transmisión y modulación del dolor. Como señal de alerta y protección.
- Control de la temperatura corporal.
- Participa en la protección del estómago (produciendo moco gástrico y bicarbonato).
- Responsables de mantener el foco inflamatorio (activando leucocitos, quimiotaxis).
- Mantenimiento de la homeostasis.
- Actúan ante un estímulo que dañe tejido u órgano, noxa (sustancias extrañas en nuestro organismo), tóxicos, pirógenos...



Por definición, los AINE presentan función antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Excepto los inhibidores de la COX-3 que presentan función antipirética y analgésica.

Características de los AINE

- **Vías de administración:** Mayoría por vía oral, no obstante, se puede administrar por cualquier vía (IV, localizada (cremas)...). Ej: gotas para tratamiento de otitis media.

- **Farmacocinética:** Presentan excreción renal (excepto el paracetamol). Presentan gran afinidad con proteínas plasmáticas, por lo que hay una mayor probabilidad de que presenten competitividad con otros fármacos.

Ej: Administración conjunta de acenocumarol (Sintrom^R) e ibuprofeno. El ibuprofeno desplaza al acenocumarol, quedando este último menos asociado a proteínas (queda libre) y en mayor cantidad circulando, pudiendo producir una hemorragia por aumento de su actividad.

- **PE (ENA):**

- **Población Especial:** Personas con nefropatías. Los AINE pueden provocar daño renal, pues al acumularse provocan toxicidad.

- **Embarazadas:** Los AINE recomendados durante el embarazo serían paracetamol e ibuprofeno (no son teratogénicos). Se podría usar la aspirina, pero en el último trimestre se asocia con cierre prematuro del ductus arterioso (vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar) y hemorragia durante el parto. Sin embargo, si hay previsto un parto prematuro, se utilizan a conciencia para producir el cierre del ducto.

Es decir, el ductus arteriovenoso del feto se mantiene abierto gracias a la acción de las prostaglandinas. Si el feto es prematuro, utilizaremos los AINES para que se produzca la inhibición de las prostaglandinas y, en consecuencia, el ductus se cierre. A causa del cierre del ductus, la circulación del neonato se restablecerá sin ocasionar patologías futuras.

- **Niños:** No hay contraindicación. Excepto en la administración de AAS (que aunque existe una infantil, ya no se comercializa), debido a que si el niño presenta un cuadro gripal, la administración de dicho fármaco provoca encefalopatía y hepatopatía, lo que se conoce como Síndrome de Reye.

- **Ancianos:** adaptar la dosis para la correcta funcionalidad de vía renal.

- **RAM:**

-Por exceso de bloqueo de prostaglandinas:

· Disminuye la vasodilatación renal → disminución de la diuresis → aumento de la volemia → aumento de la presión arterial → **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**.

· **Presentación de hemorragia** (debido a la antiagregación plaquetaria).

· Úlceras gastroduodenales (ulcus pépticas), debido a la **gastrolesividad**, siendo el consumo de AINE la segunda causa de úlceras gastroduodenales. Estas úlceras pueden perforarse y/o sangrar.

- **Insuficiencia renal**, sobre todo en la administración crónica.
- **Incremento de ECV** (coxib).

-No relacionadas con prostaglandinas:

- **Dipirona (Nolotil) puede producir agranulocitosis** (destrucción de neutrófilos en la médula ósea), más común entre la población del norte de Europa. Esto produce una neutropenia, que provocará la aparición de infecciones.
- **Paracetamol produce hepatopatías**, en muchas ocasiones fulminantes.
- Hipersensibilidad.
- **Síndrome de Reye** (AAS).

Ejemplos y aclaraciones

- Dosis máxima de paracetamol: 4 g/24 h. Si se supera esta dosis, puede ocasionar hepatopatía fulminante. En casos de toxicidad hepática aguda por paracetamol, la administración a nivel hospitalario de n-acetilcisteína (antioxidante) por vía i.v. puede, en algunos casos, disminuir la necrosis de las células hepáticas. (Nombre comercial: Fluimucil).

*Si no se supera la dosis máxima, también se puede producir fallo hepático; aunque no se alcanza la saturación del glutatión.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides actúan, a nivel nuclear, incrementando la síntesis de lipocortina que **inhibe a la fosfolipasa A2**. Además, participan reduciendo la inflamación mediante la inhibición de la expresión nuclear de proteínas que favorecen la síntesis de interleucinas proinflamatorias y factores quimiotácticos, inhibiendo la cascada metabólica de PG y leucotrienos. Esto hace que su eficacia para la inflamación sea mayor que en los AINE. Sin embargo, debido a su mayor potencial de efectos adversos, son los AINE los que se emplean como analgésicos. En caso de una mayor necesidad de analgesia, los opiáceos serán la mejor opción (véase el tema de opiáceos más adelante).

Así, los corticoides suprimen el eje hipotálamo hipofisario suprarrenal, porque no es necesario sintetizar cortisol de manera endógena si lo estamos suministrando exógenamente. Por ese motivo, su retirada debe ser paulatina (durante 1 o 2 meses) si supera los 7 o 10 días de tratamiento. Asimismo, para la retirada hay que considerar la dosis, tipo de corticoide, masa corporal y el tiempo de uso.

-Aclaración: si el tratamiento con corticoides dura menos de una semana en dosis convencional, se puede retirar bruscamente. Pulsoterapia: un gramo por kg de peso de prednisona durante menos de una semana.

Comparamos la eficacia de los Glucocorticoides con el Cortisol, que es una hormona originada en nuestro organismo.

Características de los glucocorticoides

Tienen una eficacia farmacológica muy grande.

- **Clasificación:**

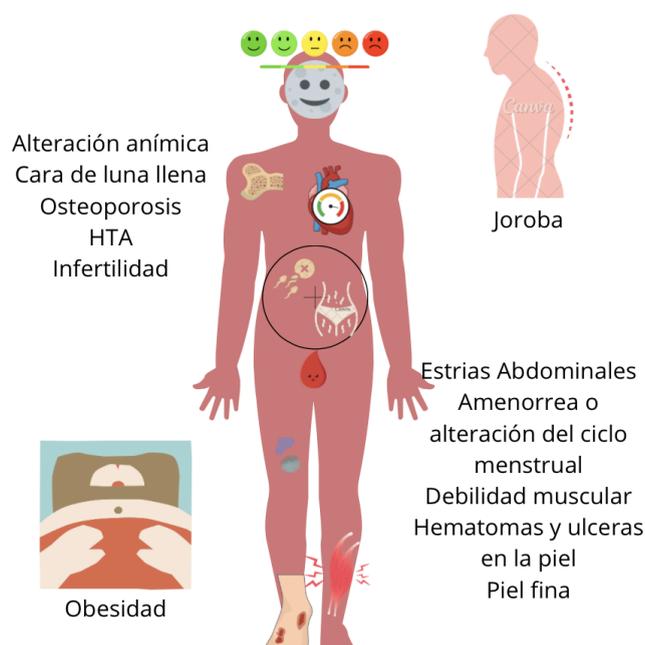
TIPOS DE GLUCOCORTICOIDES			
G1	Cortisona Hidrocortisona	Eficacia = cortisol	8 - 12 horas
G2	Prednisona Metilprednisolona	Eficacia > cortisol	12 - 36 horas
G3	Dexametasona Betametasona	Eficacia >> cortisol	36 - 72 hras
G4	Budesonida	Eficacia >>> cortisol	
G5	Fluticasona Flumetasona	Eficacia >>>> cortisol	

“Si tienes curiosidad por ampliar la información, al final del capítulo encontrarás una tabla más desarrollada”.

- **Farmacocinética:** Presentan un buen volumen de distribución. Tienen un transportador plasmático (sanguíneo) propio, por lo que no interaccionan con las proteínas plasmáticas y no sufren desplazamiento. Son liposolubles, y al igual que el cortisol, presentan una metabolización especial, cuyos productos resultantes no dan problemas.
- **Vías de administración:** Cualquier vía, sistémica o local. Esta última no suspende el eje hipotálamo hipofisario suprarrenal, por lo que no requiere retirada lenta (Ejemplo: budesonida).
- **PE(ENA):** No hay contraindicaciones. Hay que tener en cuenta la supresión del eje y la maduración pulmonar en fetos.
- **RAM:**
 - **Síndrome de Cushing:** Este síndrome aparece cuando los corticoides se toman durante un largo periodo. Provoca:
 - Alteraciones a nivel metabólico: Déficit de calcio (osteopenia u osteoporosis), hiperglucemia, proteólisis → atrofia muscular (piernas delgadas), muchas veces acompañado de estrías en abdomen, debajo de mamas y piernas, hiperlipidemia (obesidad).
 - Alteraciones a nivel hidroeléctrico: Alteración de la **visión** (consumo de corticoides muy a largo plazo eleva la presión intraocular (PIO), haciendo que

el humor acuoso no se elimine de forma adecuada o se produzca de manera excesiva). Como consecuencia, el ojo pierde muchas fibras nerviosas (pudiendo llegar a glaucoma y ceguera si no se trata) y pérdida de **masa ósea**.

- Afecta al SNC: psicosis corticoidea (comportamiento anormal, más nervioso de lo habitual, agitación, euforia...).
- Disminuye la inmunidad (vigilar posibles infecciones): cicatrización de heridas retardada.
- Fenotipo: cara redondeada, chepa o giba de búfalo (acumulo de grasa a nivel escapular), aumento del perímetro abdominal, hirsutismo, hiperpigmentación, hipopigmentación.
- Alteración del volumen circulatorio: redistribución vascular (aumento en tejido muscular) → incremento de la frecuencia y gasto cardíaco → **hipertensión arterial**.



- **Importante Gastrolesividad.** Es importante no asociar corticoides y AINE en personas con antecedentes de úlcus péptico gastroduodenal.

- **Indicaciones:**

- **Inflamación grave** (incluido edema, mediante corticoides de elevada eficacia).

- **Hipersensibilidad grave**, como shock anafiláctico.

- **Enfermedades autoinmunes** (ej: enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, que son enfermedades sistémicas, se usan los glucocorticoides durante los brotes, además del uso habitual de la medicación de base).

- **Enfermedades por rechazo a trasplante de órganos**, se usan al principio y se mantienen durante toda la vida como inmunosupresores.

- Enfermedades dermatológicas (dermatitis).

- **Asma, EPOC** (enfermedades inflamatorias). En estas situaciones, se empiezan por β - adrenérgicos. Si la situación no se controla, se añaden

corticoides inhalados. Si sigue sin mejorar, se usarían corticoides a nivel sistémico (se añade tratamiento paulatinamente).

-Neoplasia:

Ej: Infección de Haemophilus, provoca una laringitis, se puede usar un corticoide para tratar el estridor.

Ej: En oncología (quimioterapia antineoplásica) se usan, antes del tratamiento de quimioterapia, una pre-medicación (fármacos antieméticos, antipiréticos) y corticoides que producirá un “estímulo extra” de energía vital. Además, favorece la hidratación para que el fármaco sea expulsado por vía renal.

-Traumatismo cráneoencefálico.

-Faringoamigdalitis infecciosa con engrosamiento importante de las amígdalas e inflamación de la úvula que requiere tratamiento con corticoides.

- **Hipersensibilidad prácticamente nula**, pues los corticoides disminuyen la inmunidad. Se utilizan para evitar shock, urticaria, exantema...

Tabla de glucocorticoides ampliada

TIPOS DE GLUCOCORTICOIDES			
G1	Cortisona Hidrocortisona	Eficacia = cortisol	8 - 12 horas
G2	Prednisona Metilprednisolona Deflazacort Triamcinolona	Eficacia > cortisol	12 - 36 horas
G3	Dexametasona Parametasona Fluprednisolona Betametasona	Eficacia >> cortisol	36 - 72 hras
G4 vía inhalatoria	Budesonida Beclometasona	Eficia >>> cortisol	
G5	Aldosterona Fludrocortisona	Eficia >>> cortisol	
G6 piel y mucosas	Flumetasona Fluocortolona	Eficacia >>>> cortisol	

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (García, Grosso y Cinqui, 2021), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Regueras, Velázquez y Torres, 2024), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 10: FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO

(Autor: María Macía Ramírez)

El grupo farmacológico que actúa sobre el SNC tiene como objetivo modificar diferentes sistemas de neurotransmisión, así como regular funciones nerviosas. Esto tiene lugar sobre receptores concretos y núcleos cerebrales determinados; a pesar de ello, su especificidad es relativa y su dosis-dependiente. Con lo que a dosis bajas los efectos serán específicos; mientras que a dosis altas esta especificidad irá disminuyendo.

Presentan un gran número de características, entre las que destacamos su alta liposolubilidad con el objetivo de atravesar la barrera hematoencefálica, así como la barrera placentaria o incluso la mamaria. No obstante, también presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas con frecuentes interacciones con otros fármacos.

La gran mayoría se excreta por vía renal, aunque algunos pueden presentar eliminación biliar, lo que genera complicaciones en los procesos metabólicos debido a la presencia de metabolitos activos capaces de prolongar el efecto farmacológico. Se debe prestar especial atención si el tratamiento se administra de forma crónica, ya que en este caso podrían alcanzarse niveles tóxicos. Además, existe una alta posibilidad de redistribución en órganos y plasma, lo que facilita los procesos de acumulación.

Se debe administrar de forma escalonada y aumentar la dosis de forma progresiva. Lo mismo ocurre con su retirada, ya que su administración se debe de reducir con dosis progresivamente decrecientes hasta llegar a una dosis 0. Con esto, estaríamos evitando un posible síndrome de rebote, retirada, deprivación o abstinencia (términos todos que expresan lo mismo).

Por último, hay que destacar que pueden presentar tolerancia, y que en determinados pacientes es necesario aumentar la dosis del medicamento para poder conseguir el mismo efecto terapéutico.

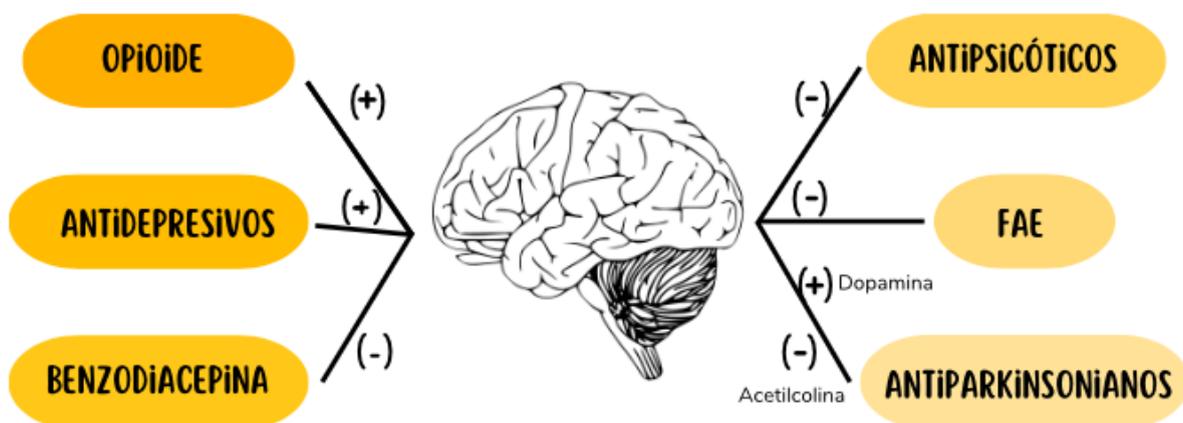
TIPOS DE FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE SNC Y MECANISMO DE ACCIÓN

- **Fármacos estimulantes:** Se trata de un grupo farmacológico que puede llegar a controlar las funciones cerebrales más evolucionadas. Utilizándose en la drasticidad del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en población pediátrica.
- **Fármacos cerebroactivos (fármacos antialzheimer):** este grupo farmacológico tiene como objetivo activar las funciones cerebrales más evolucionadas, como pueden ser la memoria y la capacidad de aprendizaje. Por ello, se utiliza en el tratamiento para los pacientes que sufren demencia.
- **Fármacos opiáceos:** Estimulan los receptores opiáceos, que actúan sobre la nocicepción, provocando analgesia.

- **Fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes (FAE):** Alteran los iones, provocando una inhibición de la transmisión del impulso nervioso, disminuyendo así los síntomas de la epilepsia.
- **Fármacos antiparkinsonianos (FAP):** Provoca la estimulación de la Dopamina (estimulante del SNC) e inhibe la Acetilcolina (relacionada con los síntomas extrapiramidales propios de la enfermedad), alterando el equilibrio Dopamina/Acetilcolina.

Relacionados con la salud mental:

- **Antidepresivos:** Estimulan el SNC, haciendo que haya una mayor cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica.
- **Fármacos ansiolíticos o hipnóticos :** su representante son las benzodiazepinas. Favorecen la transmisión gabaérgica, que es un neurotransmisor inhibitor del SNC por excelencia.
- **Fármacos tranquilizantes mayores o neurolépticos:** Deprimen el SNC, actuando como antidopaminérgicos y favoreciendo así la sedación y disminución de signos relacionados con estados psicóticos.



Estimulantes

- **Mecanismo de acción:** bloquean la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica. En consecuencia, aumenta la liberación de estas sustancias al espacio extraneuronal.
- **Representantes:** metilfenidato, atomoxetina y modafinilo.

- **Farmacocinética:** Varía según el estimulante, pero suelen ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal. El metabolismo puede generar metabolitos activos o inactivos, y la velocidad varía entre individuos. Su excreción es mayormente por vía renal.
- **Vías de administración:** oral, nasal o inyectable. Normalmente, dosis única por la mañana.
- **RAM:** sobrepeso, reducción del crecimiento, HTA, disnea, muerte súbita, alteraciones psiquiátricas, positivo en dopaje y presenta riesgo de dependencia. Interaccionan con otros fármacos.
- **Consideraciones:** Se emplea en el tratamiento del TDAH, como hemos comentado anteriormente. Por otra parte, pueden inhibir el metabolismo de ciertos anticoagulantes (ACO) y fármacos antiepilépticos, incrementando sus efectos. Tener cuidado cuando se administra con salbutamol, ya que presenta efectos estimulantes cardíacos.

Fármacos cerebroactivos (fármacos antialzheimer)

La demencia es más común en pacientes que sufren alzheimer a causa de un deterioro-destrucción neuronal. Aunque pueden aparecer demencias de origen vascular, siendo estas mucho menos frecuentes. Se producen principalmente por falta de O₂ en el metabolismo neuronal.

La demencia produce pérdida de memoria, problemas de orientación, dificultad para la realización de tareas comunes, trastornos del pensamiento e incluso cambio en los rasgos del carácter y alteraciones del comportamiento, ya que en numerosas ocasiones puede aparecer la agresividad o el insomnio.

- **Mecanismo de acción:** por una parte, pueden incrementar la actividad colinérgica, mientras que por otra, pueden reducir la transmisión glutamatérgica.
- **Clasificación:** entre los que incrementan la actividad colinérgica aparecen donepezilo y rivastigmina. En el caso de los que reducen la transmisión glutamatérgica, aparece la memantina.
- **Farmacocinética:** Atraviesan la barrera hematoencefálica para alcanzar el sistema nervioso central. También, experimentan un metabolismo, principalmente hepático (citocromo P450), y son eliminados, en su mayoría, por los riñones.

- **Vía de administración:** Se suele emplear en tratamientos crónicos, con lo que su administración será VO. Aunque pueden aparecer formas transdérmicas del preparado.
- **RAM:** alteraciones gastrointestinales como vómitos o diarreas, nerviosas como vértigos, cardíacas como la hipotensión ortostática, pulmonares como broncoconstricción, neurológicas como alucinaciones e incluso pueden llegar a producir alteraciones renales, teniendo lugar alteraciones en la micción.

***Nota importante:** la administración de memantina se debe de reducir a la mitad si nuestro Paciente sufre de IR.

- **Consideraciones:** No solucionan el cuadro de demencia, sólo pueden llegar a retrasar la progresión de determinados síntomas.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

Opiáceos

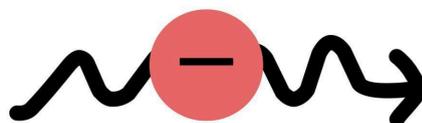
Son fármacos agonistas que actúan sobre los receptores opioides, estos pueden ser de dos tipos:

- **Receptor μ/δ (MOR, DOR):** Sus ligandos endógenos son **β -Endorfinas y Enkefalinas**.
- **Receptor K (KOR):** Su ligando endógeno son las **Dinorfinas**.

Cuando estos ligandos actúan sobre los receptores, se produce la disminución de los AMPc, bloqueo de los canales de Ca^{2+} e incremento de los niveles de K^+ . Ocasionado, hiperpolarización e inactivación de las neuronas nociceptivas. Esto se traduce en una reducción de la actividad de los receptores del dolor (nociceptores) y de la propia vía de transmisión del dolor (vía nociceptiva).

Nota importante: los opiáceos presentan un efecto analgésico superior al que pueden llegar a provocar los AINEs.

Además, los fármacos de este tipo suelen tener bastantes receptores donde podrían actuar.



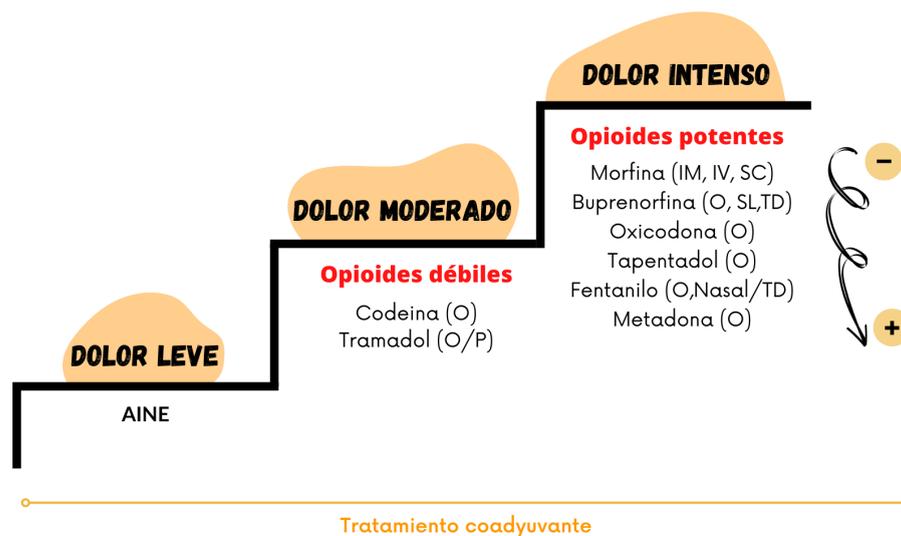
- **Clasificación:** Se establece según su potencia analgésica y su interacción con los receptores opiáceos. Se dividen en agonistas totales, agonistas parciales y antagonistas competitivos.

Los fármacos agonistas totales se unen a los tres tipos de receptores que se presentan, pero con mayor afinidad a los μ/δ (MOR/DOR).

A su vez aparecen los de mayor potencia analgésica como la morfina, la metadona o la oxycodona. Entre los de potencia analgésica intermedia aparece el tramadol. Por último, entre los de menor potencia analgésica aparece la codeína, entre otros (a pesar de pertenecer al mismo escalón).

Los fármacos agonistas parciales presentan una potencia analgésica media, cuyo representante es la buprenorfina. Es agonista parcial de μ/δ y no se une a los receptores K. Por último, entre los fármacos antagonistas competitivos: naloxona.

A continuación, se adjunta la escalera terapéutica de la OMS, que explica de forma más práctica estos conceptos.



-1º escalón, dolor leve: AINE.

-2º escalón, dolor moderado: AINE + Codeína o Tramadol. Este último presenta mala tolerancia. Existe un techo de dosificación.

-3º escalón, dolor intenso: La morfina es un fármaco de referencia, se puede administrar por muchas vías. Como norma general, se administra a nivel hospitalario (h+). Sin embargo, cuando el paciente deba llevar a cabo su autoconsumo, se instruye a pacientes y familiares para su administración. Hay que tener precaución con la dosis que se administra de morfina, pues a una dosis muy elevada el paciente puede quedar sedado y presentar depresión respiratoria. Con la finalidad de intercambiar unos opiáceos por otros, se introduce el concepto de dosis **equianalgésica de morfina (DEM)** → Este es el patrón de utilización de morfina. Existen tablas de equivalencia para convertir dosis de morfina en otro opioide.

- Si el paciente presenta dolor no oncológico, se le puede suministrar dosis baja (\leq **40 mg/día**) de morfina (aunque estas dosis no se suelen administrar, porque debemos procurar cambiar a un fármaco más débil que haga ese efecto en una dosis equivalente, como son la codeína y el tramadol). Dosis intermedia (**41-90 mg/día de morfina**) y una dosis alta (\geq **91 mg/día de morfina**).
- Si el paciente presenta dolor oncológico, estos valores se pueden ver modificados, ya que depende del estadio de neoplasia.

Es importante tener también **fármacos antagonistas** de estos receptores para poder contrarrestar el efecto de opioides. Encontramos **la naloxona y la naltrexona**.

La Naloxona actúa en casos de intoxicación aguda limpiando los receptores de opioides (por los que presenta mucha afinidad), **puediendo causar síndrome de abstinencia, ya que la retirada de opioides se produce bruscamente**. Sin embargo, estos receptores pueden volver a ser ocupados por opioides.

- **Acciones farmacológicas**

- Analgesia para el tratamiento del dolor intenso agudo y crónico, asociándose a otros analgésicos, como hemos establecido anteriormente.
- Sedación
- Euforia (relacionada con receptores μ/δ , a los que se unen la mayoría de opioides) / disforia (relacionada con receptores K). El efecto euforizante se asocia con el potencial adictivo de estos fármacos.
- Depresión respiratoria (opioides potentes): Se usa en caso de edema agudo de pulmón para deprimir el centro respiratorio y evitar esa ansiedad por respirar (hace que el centro respiratorio se olvide de lo que está pasando). Se observa con los fármacos más potentes que se administran por vía IV, siendo menor cuando son administrados por VO.
- Depresión cardiovascular, ya que pueden producir hipotensión a causa de la vasodilatación (incremento de la liberación de histamina), además de inotropismo negativo. Este efecto vasodilatador resulta ser más potente con morfina.
- Náuseas/vómitos
- Estreñimiento en el tratamiento crónico (por ejemplo, en caso de pacientes terminales).
- Retención urinaria
- Miosis (disminución del tamaño de la pupila a niveles de pérdida de la misma prácticamente por sobredosis).
- Prurito (aumento de la liberación de histamina)
- Hipotermia
- Rigidez muscular / hipertonia muscular
- Reducen la tos: Disminuye tos. Solo deben emplearse cuando la causa es conocida y para tos no productiva (que no favorece la producción de moco), es decir, irritativa (se usa, por ejemplo, codeína).

- **Importante:** tolerancia/dependencia (síndrome de retirada o abstinencia). La dependencia aparece al mes, por lo que la retirada debe ser paulatina. No hay tolerancia cruzada entre opioides μ /delta y kappa.

***Los subrayados tienen acción terapéutica.**

- **Farmacocinética:** Son fármacos liposolubles con muy buena distribución, presentan metabolización hepática en fase 1 o en fase 2. Su excreción se realiza principalmente por vía renal, aunque también se realiza por vía digestivo-biliar. Algunos pueden llegar a presentar metabolitos activos.
La vida media de este grupo farmacológico oscila entre las 2 y 4 horas (aunque hay fármacos con mayor semivida de eliminación), lo que obliga a repetir en varias ocasiones la dosis durante el día.
- **Vías de administración:** Salvo excepciones, se puede administrar por vía oral. La meperidina (epidural) solo se administra por vía parenteral. Por otra parte, existen preparados rectales para tramadol y codeína, pero su absorción no es suficiente. Además, en caso de fentanilo, existen parches transdérmicos, también contamos con preparados sublinguales de buprenorfina (mirar imagen anterior para más información).
Las formas medicamentosas especiales son los elastómeros (acoplados a la vía de infusión) y las bombas de perfusión continuada, estas formas facilitan el uso de analgésicos en determinados pacientes, aumentando, por tanto, su calidad de vida.
- **PE(ENA):** Se puede administrar en cualquier paciente, excepto:
 - Embarazadas: No se recomienda, ya que el niño puede sufrir dependencia y nacer con síndrome de abstinencia.
- **RAM:** Lo que no está subrayado en el apartado de acciones farmacológicas serían RAM. Muchos de estos eventos adversos, como las náuseas, vómito, estreñimiento o prurito, se pueden tratar farmacológicamente.
- **Sintomatología de un paciente con sobredosis aguda:** Disminución del nivel de consciencia, estupor y coma (nos lo vamos a encontrar en el suelo), pupilas mióticas, piel fría, aspecto rojo (vasodilatación), cianosis por depresión respiratoria, latido cardíaco disminuido (sobre todo en intensidad), prácticamente filiforme (no notas el pulso), acidosis por hipercapnia, rigidez. Se le administra naloxona y el paciente se recupera con cuadro de abstinencia (ojo a su actitud agresiva).
 - **Metadona:** Es un opioide que se administra de forma controlada, con la finalidad de hacer terapia de desintoxicación en pacientes heroínómanos.
- **Interacciones:** Potencian la acción de depresores del SNC.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Guerra de Hoyos y Sanz Amores, 2010), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz,

2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

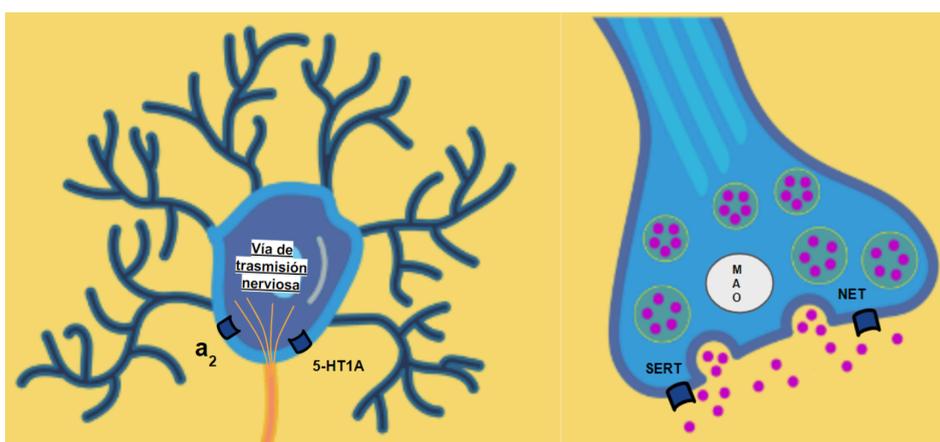
Antidepresivos

La depresión es un estado en el que el paciente combina sentimientos de tristeza, desesperanza, ansiedad, abatimiento, pérdida de la libido, ideas de suicidio y problemas de insomnio, entre otros.

La depresión actúa disminuyendo los neurotransmisores noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) en el espacio sináptico y un incremento de receptores alfa2-adrenérgicos, así como los serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}. Por otra parte, se produce una reducción de los receptores de melatonina. Al disminuir el número de NT, nuestros mecanismos compensatorios de retirada se ven exacerbados, a pesar de que estos mecanismos actúan con normalidad. Esto se debe a la falta de equidad que es presentada tras la disminución de los NT.

En la neurona encontramos:

- En la zona presináptica se encuentran los receptores α -2 y 5-HT_{1A}. Si estos receptores son estimulados, producen una inhibición del impulso nervioso.
- En la zona postsináptica se encuentran los transportadores SERT (recaptadores de serotonina) y los NET (recaptadores de noradrenalina).
- Existe una enzima llamada monoaminoxidasa (MAO) cuya función es degradar los neurotransmisores (NA y 5-HT).
- Los NT salen por exocitosis al espacio sináptico. Los recaptadores NET y SERT vuelven a introducir estos NT por endocitosis (introduciéndose en vesículas) en la neurona de nuevo.



Para combatir la depresión lo podemos hacer de diferentes maneras:

- Bloquear MAO, inhibiendo la degradación de neurotransmisores.
- Inhibidores NET y SERT (dejando los NT fuera)

- Antagonistas de receptores α -2 y 5-HT_{1A} (para que no se impida la transmisión del impulso).

- **Clasificación:**

CLASIFICACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS		
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Sertralina y citalopram
ISRN	Inhibidores selectivos de recaptación noradrenalina.	Venlafaxina
IMAO	Inhibidores de la enzima monoaminoxidasa.	Moclobemida
ASIR	Capaz de bloquear receptor 5-HT _{1A} y a su vez inhibe recaptación de serotonina	Trazodona
Antidepresivos tricíclicos (clásicos) (ADT)	Bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando así los niveles de estos en el cerebro.	Amitriptilina

- **Farmacocinética:** Son liposolubles, y tienen una buena distribución, atravesando con facilidad las distintas barreras orgánicas. Presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas (cuidado con la interacción), además de metabolización hepática y eliminación renal.
- **Vía de administración:** Vía oral → mínimo 4-6 meses (tratamiento crónico). Existen formas de administración parenteral, aunque no es lo habitual.
- **Indicaciones:**
 - Acción antidepresiva: el tratamiento empieza a hacer efecto a partir de las dos y las cuatro semanas, siendo primeramente una mejoría física. Durante este periodo, se requiere una vigilancia del paciente, debido a que el riesgo de autolesión es alto.
 - En caso de recaída o ineffectividad del tratamiento, se debería desprescribir el antidepresivo actual mediante una retirada paulatina y comenzar el proceso con otro antidepresivo nuevo.
 - Los antidepresivos **no producen dependencia.**
 - Se pueden usar en caso de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y para la ansiedad. En este último caso, se recomienda tratar al paciente con benzodiazepinas durante las 2 primeras semanas.
 - En caso de enuresis nocturna en niños, se puede tratar con amitriptilina.
 - Es un tratamiento coadyuvante, pues ayuda a mejorar el dolor, por ejemplo la neuralgia del trigémino (acción analgésica).
 - Acción ansiolítica y sedativa, sobre todo en los primeros estadios de la depresión, para tratar el insomnio.

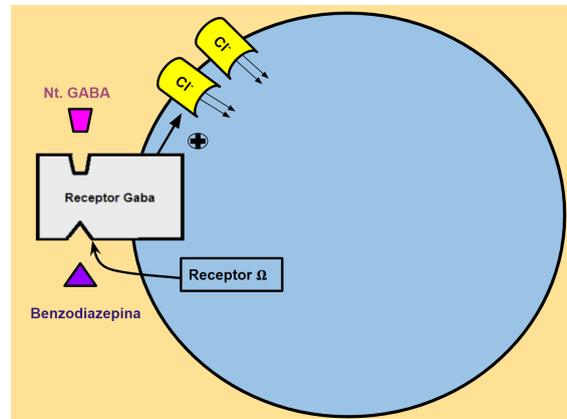
- Se utilizan para tratar TOC (trastorno obsesivo compulsivo).
- **PE(ENA):**
 - Embarazo: Hay riesgo, pero el tratamiento hay que continuarlo, aunque sea con la dosis más baja. Además, si se pudiera, se sustituiría por terapia.
 - Ancianos: Cuidado ADT (se usa, pero con cuidado); incluso, llegando a su desprescripción.
 - Niños: Se pueden utilizar. Sin embargo, hay que vigilarlos de forma continuada, debido a que se relacionan con incremento de suicidios.
- **RAM:**
 - **Antidepresivos tricíclicos principalmente:**
 - Efectos cardiovasculares: HTA, arritmia, en algunos casos hipotensión ortostática.
 - Efectos neurológicos: desorientación y alucinaciones.
 - Efectos anticolinérgicos: sequedad bucal, retención urinaria y estreñimiento.
 - **ISRS (principalmente) e ISRN:** aumento de peso, disminución del apetito, alteración del sueño, alteración de la libido, diarrea y hemorragias digestivas o cerebrales.
 - **Inhibidores no selectivos e IMAOs no selectivos:**
 - Efectos cardiovasculares: crisis de HTA o de arritmia (sobre todo en ancianos). Hipotensión ortostática y taquicardia.
 - Efectos neurológicos: El bloqueo muscarínico desencadenará visión borrosa, estreñimiento, sequedad de boca, confusión o incluso desorientación y alucinaciones.
El bloqueo dopaminérgico dará lugar a temblor fino en manos y cabeza de los pacientes.
 - Hepatotoxicidad, erupciones dérmicas, reacciones de fotosensibilidad e intoxicación.
 - Son los fármacos que más se emplean en caso de autólisis.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Junta de Andalucía, 2022), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

Fármacos ansiolíticos o hipnóticos

Este grupo farmacológico se encarga de disminuir los síntomas de la ansiedad, originando un estado de tranquilidad, pero con el objetivo de no desconectar a nuestro paciente de la realidad. Por otra parte, favorecen la aparición de sueño, por lo que el paciente tiene la sensación de haber descansado. Es importante tener en cuenta que afecta a la capacidad del sujeto para realizar actividades manuales (conducción, uso de maquinaria) o intelectuales al día siguiente (los de semivida de eliminación prolongada).

El fármaco utilizado por excelencia son las benzodiazepinas, esto tiene lugar gracias a que presentan un mayor índice terapéutico, aunque pueden producir dependencia. La sensación de sueño que proporciona es parecida al sueño fisiológico y, en caso de que el paciente sufra una intoxicación, contamos con la presencia de su antagonista, que es el Flumazenilo.



Su mecanismo de acción está relacionado con la actividad gabaérgica. En las neuronas encontramos el receptor GABA, que, mediante la unión con ligandos endógenos, disminuye el impulso nervioso. El receptor GABA a su vez presenta distintos puntos de unión, entre ellos el receptor benzodiazepínico. Este es activado por las benzodiazepinas, activando el receptor gabaérgico, que permite la apertura de los canales de cloro. Esto produce la hiperpolarización de la célula y se impide la transmisión del impulso nervioso. El entecimiento que se produce puede llegar a causar sedación.

- **Clasificación:**

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS	
BENZODIAZEPINAS	*ver siguiente tabla
NO BENZODIAZEPINAS	ANÁLOGOS: Zolpidem y zopiclona ANTISEROTONINÉRGICOS: Buspirona
ANTAGONISTA BENZODIAZEPÍNICO	Flumazenilo

BENZODIACEPINAS		
CORTA (<5h)	Inductor anestésico	Midazolam
INTERMEDIA (5-20h)	Ansiolíticos e hipnóticos	Lorazepam Bromazepam
LARGA (>20h)	Ansiolítico, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante	Diazepam

- **Farmacocinética:** Son liposolubles, por lo que presentan un gran volumen de distribución (absorción rápida entre 2-3 h) y se acumulan en reservorios de grasa; por ello, algunos fármacos tienen una larga semivida de eliminación. Se unen de manera importante a proteínas plasmáticas (cuidado con interacciones). Su metabolización es hepática (puede entorpecer la metabolización de otros fármacos). Todos ellos se metabolizan en fase 1, a excepción del lorazepam, que lo hace en fase 2.

Los compuestos de acción prolongada darán lugar a la aparición de metabolitos activos. En los compuestos de acción intermedia-corta, los metabolitos no suelen ser activos y son eliminados por conjugación en una alta proporción. La excreción se produce por vía renal. Es de vital importancia la vigilancia en pacientes que sufren insuficiencia hepática o renal, cabe destacar que potencian la acción de otros depresores del SNC.

- **Vías de administración:** Se puede administrar por cualquier vía. Principalmente se administran:
 - **Vía oral:** La más recomendable.
 - **Vía parenteral:** La administración intravenosa se usa sobre todo en casos de urgencias (p. ej.: convulsiones). No administrar en bolo intravenoso. Se deben administrar de forma lenta, ya que puede producir depresión respiratoria. No se recomienda la administración intramuscular, ya que es muy lenta.
 - **Vía rectal:** Es una vía de administración errática, ya que las venas hemorroidales pueden desembocar por un lado en la vena porta (metabolización hepática → Efecto de 1º paso hepático) y por otro en la cava inferior (no será metabolizado). Por esta razón, esta vía suele emplearse en niños menores de 1 año de vida, como tratamiento de convulsiones febriles, ya que su metabolización es más baja y, por tanto, el efecto de 1º paso hepático es insignificante.

Ejemplo: Administración rectal de diazepam en niños menores de un año con convulsiones provocadas por la fiebre del lactante, dado que su metabolización hepática es menor.

- **PE(ENA):**

- **Población especial:** En las personas con hepatopatía se ve alterada la fase 1 de la metabolización, por lo que se usa el tratamiento con lorazepam, ya que es el único que se metaboliza en fase 2.
- **Embarazo:** Se contraindica totalmente en el primer trimestre, ya que pueden causar malformaciones congénitas (teratogénesis, sobre todo craneofaciales) en el feto durante la organogénesis. En los dos últimos trimestres se puede administrar, pero no es recomendable, ya que hay posibles efectos adversos (los niños nacen con bajo tono muscular y con disminución del nivel de conciencia).
- **Niños:** Se usa de manera prudente y vigilada en cuadros muy específicos de trastornos mentales, TDAH, TOC, TCA. Generalmente, se combina con antidepresivos en función de la patología.
- **Ancianos:** Se contraindica el uso de diazepam, pues al tener una semivida de eliminación larga, su efecto residual es importante. Debido a la acción del fármaco, se puede implementar el riesgo de caídas en estos pacientes. Por esta razón, se recomienda el uso de benzodiazepinas de acción intermedia.

- **RAM:** Las dividimos según pertenezcan al grupo de las benzodiazepinas o al resto de grupos pertenecientes.

Son considerados fármacos seguros y, en caso de que nuestro paciente sufra una intoxicación tanto aguda como crónica, disponemos de flumazenilo como antagonista. Debemos tener en cuenta que este fármaco presenta una vida media más corta de la que presentan las benzodiazepinas, por lo que existe el riesgo de que el paciente vuelva al estado de sedación previo. Por lo que se administraría una nueva dosis de flumazenilo, así como tantas veces necesitemos para revertir completamente el cuadro.

Debido a la alta semivida de eliminación, la acumulación del fármaco (efecto residual relacionado con el fenómeno de redistribución) en el organismo puede causar sedación o hipnosis no deseada (cuidado con la conducción y con los ancianos). Además, el efecto sedante se potencia con el consumo de alcohol.

También debemos tener en cuenta que producen dependencia y efectos relacionados con tolerancia (menor que en los opioides), especialmente los que tienen una corta semivida de eliminación (por eso solo se usan como inductores anestésicos). Deben retirarse paulatinamente para evitar síndrome de abstinencia. Pueden llegar a provocar depresión respiratoria, pudiendo convertirse en parada cardiorrespiratoria, además de la aparición de amnesia anterógrada (olvido de hechos recientes). Especial atención en casos de sumisión química. Se han documentado casos de anestesia emotiva por el uso de benzodiazepinas, es decir, incapacidad para sentir placer o dolor a causa de un uso prolongado.

Por último, cuidado con casos de malformación congénita, fundamentalmente en el 1º trimestre del embarazo.

- **Consideraciones:**

- Dependencia alcohólica:

- En caso de que el paciente ingrese en el hospital sin intención de deshabitación, se le administran benzodiazepinas para paliar el cuadro de abstinencia. El más usado en este caso es el diazepam.

- En caso de que el paciente se quiera deshabituarse, se usan benzodiazepinas para tratar los cuadros de privación que le puedan surgir diariamente.

- **Ejemplo:** En caso de sospecha de intoxicación, dado que presenta un alto volumen de distribución y presenta metabolitos, debemos incluir la determinación de niveles de los metabolitos en orina, para evitar falsos negativos si la monitorización sólo se realiza en una muestra de sangre.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Socidrogalcohol, 2019), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

Fármacos tranquilizantes mayores o neurolépticos

La psicosis se produce debido a una hiperactividad dopaminérgica, apareciendo alucinaciones, ideas paranoides, agresividad, agitación, falta de interés afectivo, entre otros síntomas. Por tanto, lo trataremos con fármacos antipsicóticos, que son antidopaminérgicos. Además, estos medicamentos se utilizan para tratar cuadros de agitación en pacientes con demencia (haloperidol), así como tratamiento en episodios de manía, esquizofrenia y psicosis orgánicas o tóxicas.

- **Clasificación:**

ANTIPSICÓTICOS		
Clásicos o típicos	Síntomas mayores, fases agudas. Dejan al paciente desconectado y babeando.	Clorpromazina Haloperidol
Atípicos	Actúan de la misma manera pero su efecto de sedación es mejor. Mantiene al paciente con interacción que le permite realizar su vida.	Olanzapina Risperidona Quetiapina

- **Mecanismo de acción:** los neurolepticos típicos tienen como objetivo bloquear los receptores dopaminérgicos D2 de tipo postsináptico. Mientras que los neurolepticos atípicos producen un bloqueo, pero de menor intensidad, sobre los receptores D2, asociado también con un bloqueo serotoninérgico (5-HT₂).
- **Farmacocinética:** Son liposolubles, por lo que tienen un alto volumen de distribución, además de una alta afinidad a proteínas plasmáticas. Presentan metabolización hepática, generalmente produciendo metabolitos activos, los cuales contribuyen al efecto farmacológico del fármaco. Su excreción es renal.
- **Vías de administración:** Vía oral para mantenimiento de la psicosis y parenteral en caso de brote agudo, en pacientes donde la VO no puede utilizarse o en pacientes que presentan un escaso cumplimiento. En este caso concreto, se administra por vía IM (preparados) de liberación muy prolongada.
- **PE(ENA):** No hay contraindicaciones salvo en:
 - **Ancianos:** Toleran mucho peor los fármacos típicos que los atípicos. Solo en caso de brote y durante poco tiempo se recomienda el uso de haloperidol. La más común es la Quetiapina.
- **RAM:**
 - Toxicidad aguda, las cuales originan alteraciones cardiovasculares (como TQ y arritmias) y reacciones extrapiramidales. Son reacciones producidas fuera del córtex cerebral, y por tanto involuntarias; como tortícolis, tics, acatisia (pies inquietos). Se produce cuando hay un aumento de la acetilcolina, produciendo un aumento de la transmisión colinérgica. Debido a esto, se utilizan fármacos anticolinérgicos, como el biperideno, para compensar esta transmisión.
 - Sedación y somnolencia durante el primer periodo de tratamiento: En pacientes tras meses o años de tratamiento van a aparecer movimientos anormales buco-mandibulares, así como en dedos y extremidades. Estos síntomas pueden llegar a ser irreversibles, aunque en estos casos se reduce al mínimo la dosis o se llega a plantear su retirada.
 - Hipertermia maligna: Paciente con temperatura > 40°C, que empieza a tener problemas del nivel de conciencia, cardiovasculares, hipercontractilidad, rigidez muscular, rabdomiolisis (destrucción de fibras musculares), pudiendo ocasionar insuficiencia renal. Es especialmente grave y la producen sobre todo los atípicos. Se controla también con biperideno.
 - Alargamiento del espacio Q-T: Aumenta el periodo refractario, por lo que un latido ectópico puede producir arritmias (taquicardia, HTA). Los que más producen esta reacción son los antipsicóticos atípicos.

- Alteraciones hormonales: Ginecomastia en varón a causa de cambios en la prolactina (PRL), cambios en la GH, galactorrea, ↓ líbido, algunos casos de priapismo (erección mantenida y dolorosa).
- Aumento de peso.
- Agranulocitosis (producida principalmente por atípicos).
- Fotosensibilidad y posibles reacciones alérgicas.

- **Consideraciones:**

Su uso clínico se extiende a la sedación, relajación muscular, antiemético (actúa inhibiendo el centro quimiorreceptor del vómito, con receptores de dopamina y serotonina). El vómito se estimula con un aumento de la actividad dopaminérgica). Por ejemplo: Primperan es un antipsicótico (antidopaminérgico) usado como antiemético.

La musitación (mover la boca como un conejo) es indicativa de que el paciente toma antipsicóticos.

Por otra parte, potencian la acción de determinados fármacos, sobre todo los fármacos depresores, como es el caso de los opiáceos, anestésicos, ansiolíticos o incluso sustancias como el alcohol.

Fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes (FAE)

La epilepsia es considerada el síndrome convulsivo más importante que se da en humanos. Es consecuencia de focos epileptógenos (neuronas anormales) que provocan una serie de síndromes y trastornos, también surge por estimulación (Ej: hiperestimulación lumínica). En consecuencia, se pueden producir convulsiones (tónico-clónicas) con o sin disminución del nivel de conciencia. La etiología que presenta esta enfermedad es desconocida o secundaria a diversos procesos traumáticos, infecciosos, tumorales o incluso degenerativos.

Se pueden dar dos tipos de crisis: las **crisis parciales**, divididas a su vez en crisis simples o crisis complejas y, por otra parte, encontramos las **crisis generalizadas**, como son las crisis convulsivas tónico-clónicas o gran mal, además de las mioclónicas, tónicas, atónicas, entre otras. Y las no convulsivas, denominadas de ausencia o pequeño mal.

El mecanismo de acción de los FAE es impedir la transmisión del impulso nervioso, alteran el transporte de iones, favoreciendo el receptor gabaérgico o reprimiendo los receptores glutamatérgicos, deprimiendo de forma selectiva al SNC.

El tratamiento antiepiléptico es crónico y de larga duración, se usa según el tipo de epilepsia. Se recomienda empezar por fármacos clásicos en monoterapia y a dosis bajas, monitorizando los niveles plasmáticos para mejor control de su eficacia y toxicidad. Si no se consiguen los resultados esperados, se empieza una politerapia, combinándolos entre ellos.

No debería retirarse el tratamiento hasta que los síntomas desaparezcan completamente. Además, el consumo de alcohol está totalmente contraindicado, pues la concentración plasmática disminuye y se producen crisis (recordar el caso de Natalia).

- **Clasificación:**

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS (FAE)	
Clásicos	Ácido valproico
	Diazepam* (no pertenece a FAE como tal)
	Fenobarbital
	Fenitoína
	Carbamazepina
Nuevos	Topiramato (tto de profilaxis para migrañas)
	Lamotrigina
	Gabapentina
	Vigabatrina (baja unión a proteínas plasmáticas)

Son coadyuvantes, muy utilizados: carbamazepina y gabapentina.

- **Farmacocinética:** son fármacos liposolubles, los cuales presentan una gran biodisponibilidad. Este hecho significa que atraviesan con facilidad las diferentes barreras orgánicas de nuestro organismo. Se unen con gran afinidad a proteínas plasmáticas (a excepción de Vigabatrina, que se une muy escasamente). Su metabolización es hepática (vuelve a ser Vigabatrina la que se metaboliza en menor proporción y una parte se excreta en forma activa). Podemos encontrar algunos de los fármacos que pueden alterar la función del citocromo P-450. La excreción es por vía renal, ya sea en forma activa o con metabolización previa.
- **Vías de administración:** Vía oral, parenteral (sobre todo en estatus epiléptico) o rectal en lactantes. El diazepam y la fenitoína se administran sobre todo parenteralmente.
- **PE(ENA):** En embarazo, pueden producir malformaciones congénitas, pero se utilizan en monoterapia y bajas dosis, pues el riesgo durante la crisis es mayor.
- **RAM:**
 - Sedación/sueño con gran sensación de cansancio, puede llegar a ser incapacitante para el paciente, sobre todo para concentrarse o atender.
 - Cefalea (fármaco que principalmente lo produce es la carbamazepina).
 - Ataxia cerebelosa, vértigos y alteraciones de la coordinación (alteración de la marcha).
 - Alteraciones visuales como diplopía, nistagmo y visión borrosa.
 - Alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas).

- Hipertrofia gingival (exclusiva de la fenitoína).
 - Alteración de las vitaminas K, complejo B y ácido fólico (necesaria su reposición).
 - Malformaciones congénitas (son una probabilidad, puede darse o no, mientras que durante el embarazo una crisis da lugar a hipoxia, alteración cerebral, a nivel del tubo neural).
 - Hepatopatía (sobre todo la carbamazepina).
 - Alteraciones hepáticas (ácido valproico).
- **Consideraciones:** Se usan tanto de manera preventiva en pacientes de riesgo como en aquellos que ya presentan la enfermedad.
Se debe complementar con vitamina K, complejo B y ácido fólico, prestando especial atención en el embarazo, debido a que son vitales para el desarrollo del feto. Se debe administrar IM vitamina K, 24 horas antes del parto, para evitar el déficit de los factores de coagulación, evitando así el riesgo de hemorragia.

Fármacos antiparkinsonianos (FAP)

La enfermedad de Parkinson es considerada un síndrome neurológico de etiología multicausal. Se caracteriza por una disminución de dopamina (esto genera hipocinesia y demencia) y aumento de acetilcolina (provocando hipertonía y temblor en reposo). A lo largo del desarrollo de la enfermedad, se produce una degeneración de la sustancia negra y de las vías ascendentes hacia la corteza, lo que origina el déficit de síntesis de dopamina, como hemos comentado anteriormente. Por otra parte, se produce un déficit en la transmisión de las vías adrenérgicas y colinérgicas, este hecho explica la aparición de alteraciones psíquicas a largo plazo.

Existe el término Parkinsonismo Farmacológico, el cual tiene lugar cuando, a causa de determinados fármacos, se produce un bloqueo excesivo de receptores dopaminérgicos.

- **Mecanismo de acción:** Debemos tener en cuenta que la dopamina es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que el fármaco de elección será su forma levógiro, denominada Levodopa. Este fármaco es muy efectivo para tratar la acinesia, hipocinesia y la demencia asociadas a la enfermedad.

Dado que la enzima dopa-descarboxilasa metaboliza la dopamina, el tratamiento debe incluir un inhibidor de esta enzima, llamado carbidopa (otro fármaco de igual acción es la benserazida). Por esto, encontramos asociados en el mismo medicamento levodopa + inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Además, se puede tratar el aumento de acetilcolina con fármacos anticolinérgicos: biperideno o trihexifenidilo. Con estos medicamentos se controla muy bien la rigidez y los temblores.

- **Farmacocinética:** Se absorben en el tracto gastrointestinal y atraviesan la barrera hematoencefálica. Generalmente, se metabolizan por vía hepática (la levodopa se metaboliza periféricamente y en el cerebro) y su excreción suele ser renal.
- **Vía de administración:** oral.

- **Acciones farmacológicas:** A nivel central se produce una mejoría de los síntomas parkinsonianos, siendo la acinesia la que mejor responde al tratamiento. Por otra parte, hay que tener en cuenta que disminuye la producción de prolactina y aumenta la producción de GH.
A nivel periférico, incrementa las propiedades cardíacas y la vasodilatación.
- **RAM**
- **L-DOPA:**
 - Alteraciones cardiovasculares: taquicardia, hipertensión, hipotensión ortostática, fenómeno on-off (el fármaco deja de funcionar de repente y al cabo de un tiempo vuelve a funcionar).
 - Alteraciones neuromusculares
 - Movimientos involuntarios anormales
 - Alteraciones psiquiátricas
- **Biperideno:** desorientación, alucinaciones, sequedad bucal, retención urinaria, estreñimiento.

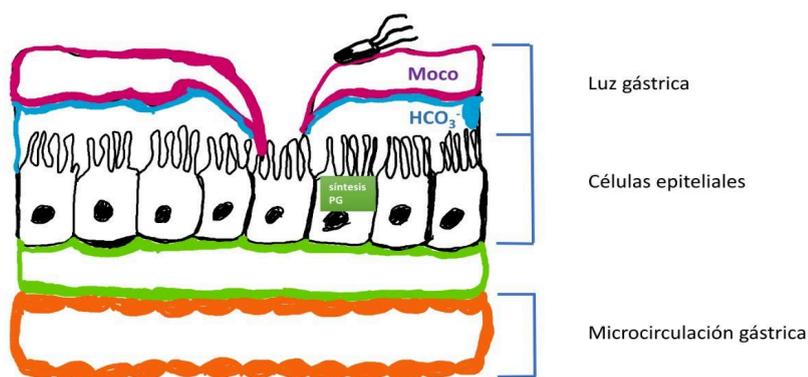
(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019)

TEMA 11: SISTEMA DIGESTIVO

(Autor: Laura González Marín)

La farmacología del sistema digestivo se va a dividir en farmacología gástrica y farmacología intestinal. La farmacología gástrica se va a enfocar en tratar el úlcus gastro-duodenal y proporcionar protección gástrica. A su vez, factores como pueden ser principalmente *Helicobacter pylori*, el abuso de AINES, tabaco, alcohol o estrés, aumentan la probabilidad de sufrir alguna de las enfermedades gástricas. A diferencia de la farmacología intestinal, que está enfocada en tratar el vómito, la diarrea y el estreñimiento principalmente. Como sabemos, patologías de base, fármacos o tóxicos pueden desencadenar estas enfermedades.

En nuestro organismo tenemos sustancias agresoras de la mucosa gástrica, como el HCL, enzimas proteolíticas y ácidos biliares. Para contrarrestar su efecto dañino (pero necesario para el proceso digestivo), encontramos gastroprotectores, como el bicarbonato, el moco gástrico, la vascularización y epitelización (acción protectora de prostaglandinas).



FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA	FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD INTESTINAL
Inhibidores de secreción ácida (antiseoretos)	Procinéticos
Neutralizadores de la secreción ácida	Antiheméticos
Protectores de mucosa	Antidiarreicos
Erradicadores de la H Pylori	Laxantes

Hay factores que favorecen la secreción de HCL (factor dañino) y otros factores que favorecen factores de protección, fundamentalmente representados por las prostaglandinas; produciendo bicarbonato, moco gástrico, aumento de la vascularización y epitelización.

La úlcera péptica es una enfermedad crónica, recurrente, atribuida en un 90% a *Helicobacter Pylori* y en un 10% a otras causas (AINE, alcohol...). Esto no quiere decir que toda persona que tome AINE o consuma alcohol necesite tomar fármacos gastroprotectores. El consumo

de fármacos gastroprotectores solo se pondrán en práctica en personas que acumulen o presenten determinadas características (edad avanzada, alteraciones gástricas, antecedentes o presencia de úlceras pépticas) y/o que consuman fármacos gastrolesivos (como los AINE). El hecho de tomar muchos fármacos no implica tener que tomar gastroprotectores.

Atendamos a la siguiente situación: Sí, yo, que se supone que estoy sana, tomo durante 5 días un fármaco. *¿Necesito tomar gastroprotectores?*

No, no necesito un protector de estómago. Sin embargo, si lo consume una persona con problemas como úlcera peptídica; sí que será necesario.

Por tanto, tomar muchos fármacos no indica necesitar gastroprotección; pero tomar un fármaco gastrolesivo sí indica el uso de gastroprotectores en determinadas circunstancias. Las personas de edad avanzada (>60), como hemos mencionado antes, y los antecedentes de úlcus péptico han de ser gastro-protegidos (esto implica un deterioro en la función protectora).

- **Gastroprotectores:** Cualquier fármaco que reduzca o neutralice la producción de HCl o favorezca los factores defensivos. En relación con estos últimos, son aquellos que favorecen la secreción de moco gástrico y de bicarbonato, contribuyen a regenerar todo el epitelio de la superficie (PG E2) que haya podido ser dañado por el ácido clorhídrico (HCl) y aumentan el flujo sanguíneo en la mucosa. Hay administración farmacológica que trata de restaurar la alteración del equilibrio del medio gástrico, el cual puede verse alterado por HP, AINE, alcohol, tabaco, excitantes, estrés (exceso de cortisol). No obstante, lo más recomendable sería solventar la causa que está provocando la alteración. (Si es por el consumo de alcohol, lo suyo sería dejar de consumir alcohol).

TIPOS DE GASTROPROTECTORES

Actúan mediante mecanismos de acción diferentes, algunos disminuyen la secreción de HCl, otros incrementan factores protectores como el moco o HCO_3 , incluso algunos pueden sumar ambos mecanismos.

- **Inhibidores de la secreción ácida (antiseoretos):** IBP (inhibidor de la bomba de protones), cuyo representante es el omeprazol. Y antihistamínicos H_2 , la estimulación de H_2 produce liberación de HCl, por lo que necesitaremos un bloqueante de dicha producción, como son ranitidina y famotidina.
- **Neutralizadores de la secreción gástrica:** tamponan el HCl, por lo que incrementan levemente el pH. Su representante es el almagato (almagato), que produce un alivio sintomático.
- **Protectores de mucosa:** sal de bismuto y un análogo de prostaglandinas (misoprostol).

FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Objetivos del tratamiento:

1. Aliviar el dolor.
2. Promover la cicatrización.
3. Prevenir recidivas.

Inhibidores de la secreción gástrica (antisecretores)

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Representante: Omeprazol

Debido a la alta prescripción y automedicación de estos fármacos, su uso está condicionando, en ocasiones, una mala utilización. A pesar de que son los antisecretores más eficaces, su empleo abusivo redundaría en aparición de RAM y en empleo para situaciones en las que no se requiere la disminución de la secreción gástrica (no reducen la resaca).

- **Farmacocinética:** Presenta elevada unión a proteínas (90%). Su excreción se realiza mediante metabolización hepática (salvo rabeprazol) con excreción renal (80%) o biliar (20%; pantoprazol).
- **Mecanismo de acción:** Evitar la producción de ácido clorhídrico (reduce un 95% de acidez). El omeprazol inhibe de forma irreversible la bomba de protones (inhibe la bomba ATPasa dependiente H⁺/K⁺).
- **Vía de administración:** Vía oral (cápsula de recubrimiento entérico) o parenteral (IV).
- **PE(ENA):** Contraindicado en embarazadas porque atraviesan la placenta y producen malformaciones congénitas.
- **Interacciones/RAM:** Inhibe el metabolismo hepático y provoca la potenciación de los efectos de otros fármacos (antiepilépticos o anticoagulantes), debido a la competencia por el CYP450. Además de poder llegar a producir cefalea, somnolencia, vértigo, diarrea, hipergastrinemias, alteraciones en el equilibrio del Ca (osteoporosis) o problemas de insuficiencia renal.
- **Consideraciones:** Su uso se debe mayoritariamente al control del reflujo gastroesofágico y para el úlcus gastrointestinal, para el Síndrome de Zollinger-Ellison y para el tratamiento erradicador de H. Pylori.

Fármacos antihistamínicos H2

Representantes: Ranitidina y Famotidina.

Son una alternativa a los fármacos anteriores (2ª elección); estos se utilizaron hasta la aparición de los inhibidores de la bomba de protones, pero tras estos su uso disminuyó. Sin embargo, se siguen aplicando en los hospitales, sobre todo, para evitar las úlceras pépticas por estrés emocional.

- **Farmacocinética:** Escasa unión a proteínas (15-30%) con metabolización hepática (salvo Nizatidina) y excreción renal (ingesta con antiácidos < absorción).
- **Mecanismo de acción:** Bloquean el receptor H2. Reduciendo la secreción ácida y favoreciendo la cicatrización de la úlcera. Además, reducen la epigastralgia y la pirosis.
- **Vía de administración:** Vía IV (uso hospitalario), IM o vía oral (preferentemente nocturna el uso oral).
- **PE(ENA):** Se pueden utilizar durante el embarazo, a pesar de que atraviesan la barrera placentaria y la leche materna, no inducen problemas en el feto ni en el lactante.
- **Interacciones/RAM:** Inhibición Cit P-450 (CYP): warfarina, teofilina, fenitoína (cimetidina); vértigos, náuseas, confusión, alucinaciones y erupciones. Algunos, como la cimetidina (muy poco utilizada) o ranitidina IV, pueden producir problemas a nivel hormonal, tales como ginecomastia, disminución de la libido, hiperprolactinemia...
- **Consideraciones:** Se usan para paliar las ulcus G-D, para el reflujo G-E, para la dispepsia funcional o para la profilaxis de úlcera por estrés.

Neutralizadores de la secreción gástrica (alteran el pH gástrico, disminuyendo la acidez).

Antiácidos

Disminuyen la sintomatología, pero no curan. El más utilizado es Almagato (principio activo de Almax).

- **Mecanismo de acción:** Neutraliza el HCl. Este discreto aumento del pH puede condicionar una disminución en la absorción de medicamentos de carácter ácido.
- **Farmacocinética:** No se absorben y no tienen problemas con la eliminación.
- **Vía de administración:** Vía oral.
- **RAM:** Pueden provocar una hipergastrinemia de rebote (producción exagerada de HCl cuando uno deja de tomarlo), pero teóricamente, si se utilizan de forma correcta, no tienen por qué dar reacciones.
- **Interacciones:** Disminuyen la absorción de fármacos de carácter ácido.

Protectores de mucosa

Sal de bismuto

- **Mecanismo de acción:** Es muy denso y forma una película alrededor de la zona erosionada (la úlcera) para evitar males mayores, como una hemorragia. Por otra parte, aumenta la síntesis de prostaglandinas endógenas.
- **Vía de administración:** Vía oral.
- **RAM:** Tiñe la lengua, la boca y las heces de negro. Puede llegar a aparecer insuficiencia renal (IR), cefalea, osteoporosis e incluso hiperacidez de rebote. Para que pueda llegar a aparecer una encefalopatía tóxica, hay que ingerir cantidades muy elevadas.

Análogo de prostaglandinas

Representante: Misoprostol.

- **Vía de administración:** Vía oral.
- **PE(ENA):** Contraindicado en embarazadas.
- **RAM:** No se utiliza porque produce con mucha frecuencia diarrea (en un 30% de los pacientes), que responde muy mal al tratamiento (para que se controle hay que retirar el medicamento), y contracción uterina, por lo que está contraindicado en embarazo y en señoras que respondan que no saben si pueden estar embarazadas, pues es abortivo.

Tratamientos erradicadores de H. pylori

Se combina **amoxicilina y/o claritromicina con omeprazol y bismuto**, durante unos 10-14 días. Este tratamiento no funciona si el paciente no cumple bien con él. Puede aparecer resistencia a este, por lo que tendríamos que iniciar tratamiento otra vez con otros antibióticos.

FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD INTESTINAL

Fármaco procinético

Acelera el vaciamiento gástrico, incrementa la contracción del esfínter esofágico inferior y abre el esfínter pilórico.

Fármacos antieméticos

Estos fármacos evitan el vómito. El vómito es defensivo, pero hay que tratarlo si es excesivo o molesta al paciente. Los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT₃) se activan para el vómito, por lo que hay que utilizar antidopaminérgicos y antiserotoninérgicos.

Antiserotoninérgicos: **Ondansetrón** (bloquea receptor serotoninérgico). Aunque otros fármacos también pueden servir como corticoides. Evita la hiperemesis en quimioterapia antineoplásica.

- **Vía de administración:** Vía oral e IV (previo y posterior a la administración de fármaco quimioterápico antineoplásico).
- **RAM:** Cefalea, vértigo, mareo y estreñimiento.

Antidopaminérgicos:

1. **Metoclopramida** (Primperan^R): es el fármaco de elección.

- **Vía de administración:** Vía oral. Si está vomitando, la mejor opción sería vía parenteral.
- **RAM:** Cefalea, síntomas extrapiramidales, principalmente si nos excedemos con la dosis o el tratamiento es prolongado. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Además, altera la prolactina (PRL).
- **PE(ENA):** Alternativa en embarazo para emesis gravídica: **doxilamina**. No se puede utilizar en niños, siendo mejor opción domperidona.

2. **Domperidona:**

Fármaco menos eficaz. No atraviesa la barrera hematoencefálica, el fármaco podrá actuar debido a que el gatillo del vómito está en el área postrema, que no tiene barrera hematoencefálica. Además, producirá menos síntomas extrapiramidales.

- **RAM:** Cefalea, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales.
- **PE(ENA):** Se utiliza en niños.

Fármacos antidiarreicos

La diarrea es un mayor número de deposiciones de heces poco formadas que contienen mucha agua. No se deben usar estos fármacos hasta que no se conozca la causa de la diarrea. La hidratación y la dieta es muy importante para reponer lo que se pierde.

Inhibidores de la motilidad: (loperamida)

Derivado del opiáceo. Nombre comercial Fortasec, es el más utilizado.

- **Mecanismo de acción:** Disminuye la secreción de agua a la luz intestinal y disminuye el peristaltismo. Atraviesa poco la barrera hematoencefálica, por lo que se evitan los efectos a nivel central. Larga semivida de eliminación (12 horas).
- **Vía de administración:** Vía oral.
- **PE(ENA):** No utilizar en niños.
- **RAM:**
 - Dolor abdominal difuso.
 - Mareo.
 - Estreñimiento, debido a la alta eficacia del fármaco.

Racecadotril (derivado opiáceo).

- **Mecanismo de acción:** Muy parecidos a los anteriores. No atraviesa la BHE.
- **Vía de administración:** Vía oral
- **PE(ENA):** Debido a que no atraviesa la BHE y no tiene ningún efecto a nivel de SNC, es el más utilizado en niños.

Octreótido

- Principalmente en vía subcutánea, aunque se puede administrar por vía IV o IM.
- Utilizado en patologías muy concretas, como un tumor endocrino o en diarreas refractarias (en pacientes con sida o diarrea idiopática (diarrea cuya causa no conocemos)).

Además, existen otros fármacos que actúan como absorbentes, no son antidiarreicos como tal, pero pueden pegar a su estructura toxinas y bacterias que pueden estar causando la diarrea.

Fármaco laxante

Los movimientos peristálticos facilitan la evacuación. Estos fármacos se deben utilizar en situaciones necesarias, no se puede forzar la defecación a nuestro antojo.

Medidas básicas para el estreñimiento: fibra, agua, horarios regulares de defecación (hacer caso al reflejo), posición adecuada, ejercicio.

Cuando esto no ocurre de forma natural, utilizamos estos fármacos para diferentes situaciones como: pacientes encamados, pacientes con fármacos que estriñen, si necesitamos quitar las heces para la realización de una prueba diagnóstica, intervención quirúrgica...

Dependiendo de la situación utilizamos un tipo de laxante u otro:

Formadores de masa

El reflejo defecatorio aparece cuando a nivel del colon se están formando las heces. A mayor cantidad de heces, mayor presión a paredes de colon, mayor reflejo.

Se administra por vía exógena la fibra que no tomamos.

- *Plantago ovata*
- *Salvado de trigo*

Pero si el estreñimiento lleva un tiempo, esto va a tardar unos 3-4 días en aparecer el efecto laxante, ya que tarda en aumentar el efecto la masa fecal.

- **Vía de administración:** oral
- **Inicio:** 2-3 días
- **RAM:** Flatulencias y dolor abdominal por distensión.

Laxante osmótico

Son azúcares o sales con enorme concentración, que provocan salida de agua a nivel intestinal, aumentando el bolo fecal. Por lo que aparecen heces blandas y será más fácil evacuarlo.

El tiempo que tienen efecto es menor que el anterior (1-2 días e incluso 4-6 horas).

Se utiliza en pacientes hepatópatas con encefalopatía para favorecer la evacuación de heces.

- **Azúcares:**
 - Lactulosa: Vía oral o rectal. Tarda en hacer efecto 1-2 días. Utilizados en pacientes con encefalopatías.
 - Polietilenglicol: Vía oral. Tarda en hacer efecto 4-6 horas. Utilizado sobre todo en intervenciones o preparación para una prueba, como colonoscopia, forzamos una defecación para que el colon quede completamente limpio.
 - **RAM:** Muy frecuente por vía oral, flatulencias y dolores tipo retortijón.
- **Derivados sales (enemas):** Pueden ser de magnesio o sodio.
 - **Vía de administración:** Vía oral o rectal.

Laxantes estimulantes por contacto (cáscara sagrada, fenofaleína...)

Estos fármacos son irritantes sobre el plexo mientérico a nivel del intestino. Estos van a producir un bolo fecal con menor dureza, algo más hidratado, favoreciendo una eliminación bastante rápida. Provoca:

-Ondas peristálticas, aumentando la motilidad del colón.

-Favorece la secreción de agua a la luz intestinal.

- **Clasificación:**
 - Pico sulfato sódico
 - Bisacodilo

-Sen (semilla)

- **Inicio:** 6-10 h
- **RAM:** Flatulencia, ruidos intestinales aumentados, alteración hidroelectrolítica, inflamación, alergia, dolor abdominal, perforación intestinal (por ello, no se usa en pacientes con obstrucción intestinal).

Se utiliza cuando no tenemos otra forma de conseguir que se expulsen las heces, o cuando queremos hacer pruebas que necesiten una evacuación rápida.

Laxantes lubricantes o suavizantes (el más conocido es el Micralax):

Forman una película alrededor del contenido fecal para favorecer su expulsión, lubricando e hidratando el bolo fecal. Ayuda a desimpactación fecal.

- **Clasificación:**
 - Docusato
 - Glicerol
- **Farmacocinética:** La mayoría de laxantes no se absorben, por lo que no causarán problemas sistémicos graves.
- **Vía de administración:** Mayoría utilizados por vía rectal, aunque también se pueden utilizar por vía oral.
- **RAM:** Irritación, alteración en la absorción de vitamina A y D.
- **Indicaciones:** Los laxantes se utilizan en pacientes con movilidad reducida, defecación dolorosa (fisura anal), exploración rectal, intervención quirúrgica, cuando el paciente evita de forma consciente la defecación o cuando utilizamos fármacos que pueden producir estreñimiento (por disminución de la motilidad o de la hidratación), pacientes con endurecimiento de heces en ampolla rectal y pacientes con fisuras o hemorroides.

FARMACOLOGÍA DE LAS EII: COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Las enfermedades inflamatorias intestinales, como la **colitis ulcerosa** y la **enfermedad de Crohn**, provocan una intensa inflamación que puede evaluarse mediante escalas clínicas y la sintomatología del paciente, lo que orienta el tipo de tratamiento a utilizar. Aunque se consideran enfermedades autoinmunes, su causa exacta aún no se conoce. Estas patologías suelen manifestarse en forma de **brotos** o **reagudizaciones**, que pueden desencadenarse por diversos factores.

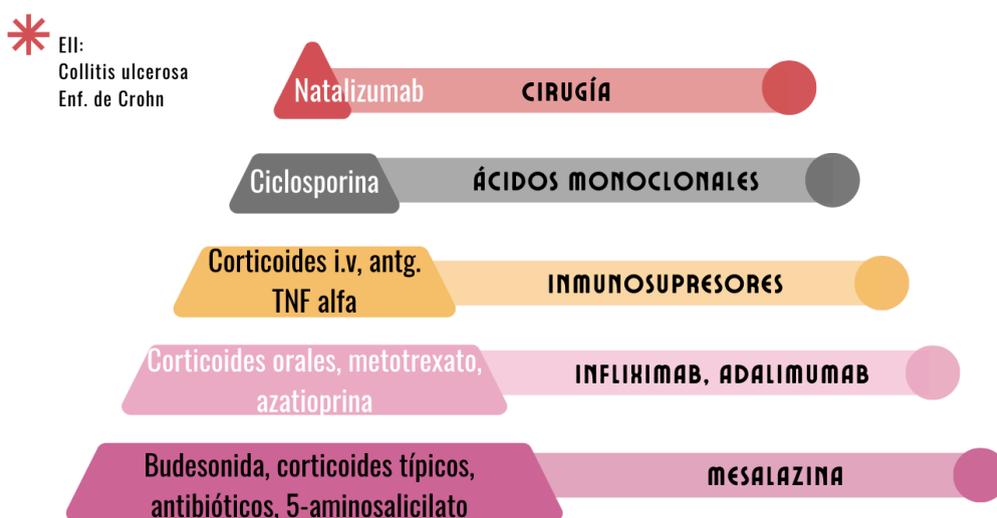
- **Colitis ulcerosa:** afecta principalmente al **colon**, incluyendo el sigma y el recto.
- **Enfermedad de Crohn:** puede afectar a cualquier parte del **tubo digestivo**, desde la boca hasta el ano, e incluso presentar síntomas sistémicos.

Tratamiento

1. **Mesalazina:** es el fármaco de primera elección por su acción localizada en el colon y su escaso efecto sistémico. Actúa disminuyendo la producción de interleuquinas y modificando la actividad de los leucotrienos.
2. **Corticoides tópicos:** como la **budesonida**, se usan en casos de **proctitis** (inflamación del recto-sigma), aplicándose mediante enemas o espumas.
3. **Antibióticos:** si mesalazina y corticoides tópicos no son eficaces, se emplean para controlar infecciones que puedan exacerbar la colitis, como la provocada por **Campylobacter**.
4. **Corticoides orales:** como la **prednisona**, se utilizan durante los brotes, que suelen coincidir con ciertos períodos estacionales.
5. **Inmunosupresores:** si los brotes son frecuentes o severos, se recurre a fármacos como la **azatioprina** (Imurel), combinándolos con mesalazina y corticoides tópicos.
6. **Terapia biológica:** En casos resistentes, se usan **anticuerpos monoclonales** como **infliximab** o **natalizumab**, o inmunosupresores potentes como la **ciclosporina A**.
7. **Corticoides intravenosos:** Reservados para pacientes con síntomas graves, administrados en un entorno hospitalario.
8. **Cirugía electiva:** si los tratamientos farmacológicos no resultan eficaces, puede ser necesario recurrir a la cirugía, incluyendo procedimientos como la **colostomía**, donde se exterioriza parte del colon o íleon mediante un estoma.

En resumen, el tratamiento se ajusta según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente, comenzando por fármacos menos agresivos y avanzando hacia terapias más complejas si es necesario.

Esta imagen representa la escalera terapéutica para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.



Explicación sencilla:

- **Base de la pirámide:** Tratamientos iniciales y menos agresivos, como **mesalazina, budesonida, corticoides tópicos, antibióticos y 5-aminosalicilatos**. Se usan en casos leves.
- **Nivel intermedio:** Cuando los tratamientos básicos no son suficientes, se emplean **corticoides orales, inmunosupresores** (como **azatioprina** y **metotrexato**) y **antagonistas del TNF-alfa** (como **infliximab** y **adalimumab**).
- **Nivel avanzado:** Para casos más graves se usan **corticoides intravenosos**, otros **antagonistas del TNF-alfa** y **ciclosporina**.
- **Cima de la pirámide:** Cuando todos los tratamientos fallan, se considera la **cirugía**, que puede incluir la resección del colon y la creación de una colostomía.

Conclusión:

El tratamiento progresa de menos agresivo a más invasivo según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Serra *et al.*, 2017a), (Serra *et al.*, 2017b), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 12: SISTEMA RESPIRATORIO

(Autor: Ana Merino Mayo)

El asma y el EPOC son las patologías más comunes del sistema respiratorio, por ello nos centraremos en su tratamiento farmacológico. En ellas, se ha de controlar el calibre de los bronquios.

El EPOC es causado principalmente por sustancias nocivas como el tabaco, mientras que el asma puede estar condicionado por un componente alérgico o atópico. Además, este último puede verse agravado debido a sustancias ambientales como el tabaco, el frío o el ejercicio físico. El asma generalmente se manifiesta en episodios de patrón restrictivo, caracterizados por un desencadenante claro, en contraste con el EPOC, que exhibe un patrón multifactorial.

Debido a la cronificación del asma, existe un riesgo potencial de padecer EPOC en el futuro.

Encontramos tres grupos, atendiendo al lugar que queremos tratar en función de la patología:

- **Fármacos Bronquiales (estimulantes adrenérgicos, antagonistas colinérgicos e inhibidores de la PDE)**
- **Fármacos Antitusígenos**
- **Fármacos Expectorante-Mucolíticos**

FÁRMACOS BRONQUIALES

Este grupo puede clasificarse en función de diferentes criterios:

- **Selectividad:** No selectivos y selectivos.
- **Duración:**
 - **Acción Corta** → Comienzan a actuar en 5'-30' y permanecen 4-6 h.
 - **Acción larga** → Comienzan a actuar en 1h y permanecen 12h.
- **Efecto farmacológico:**

Asma-Epoc	Broncodilatadores	-B2 Adrenérgicos -Anticolinérgicos -Metilxantinas
	Antiinflamatorios bronquiales	-Corticoides -(-) Liberación -Mediadores -Antg leucotrienos -Agente bilógicos

Clarificación de conceptos: En el tratamiento de base del asma aparece el salmeterol con salbutamol y, en el caso de la presencia de brotes, aparecen los inhibidores de la Fa2 (corticoides).

En el caso del EPOC, tendremos como tratamiento de base los agonistas adrenérgicos B2 de acción corta y de acción larga. Se presenta como fármaco de rescate el salbutamol, todo este tratamiento, a su vez, se puede combinar con corticoides. En el caso de que el tratamiento no muestre eficacia, utilizaremos los inhibidores de la PDE como las xantinas. Muy importante la monitorización plasmática con respecto a los niveles de xantinas.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores actuarán sobre la fibra muscular lisa respiratoria, incrementando el calibre bronquial.

Estimulantes adrenérgicos: Agonistas β_2

Este tipo de fármaco se utiliza principalmente como primera línea contra el Asma (también sirve para el EPOC) y puede ir asociado a antiinflamatorios bronquiales (Corticoides) en casos graves.

- **Mecanismo de acción:** Actúan directamente sobre los **receptores beta-2**, dando lugar a un aumento de la **Adenilciclasa**. Esta provocará un aumento del **AMPc**, el cual tiene tres posibles efectos:
 - **Relajación de las fibras musculares:** Si actúa sobre el epitelio sanguíneo, se producirá vasodilatación. Si actúa sobre los bronquios, se producirá broncodilatación.
 - **Aumento de la frecuencia cardíaca:** Sí actúa en el tejido cardíaco.
 - **Aumenta la expulsión de moco.**

Como vemos, este es un tipo de fármaco que tiene muchas posibles dianas, por lo tanto deberemos tener en cuenta los posibles **efectos colaterales**.

- **Clasificación:**

FARMACOLOGÍA BRONCODILATADORES: AGONISTAS B2 ADRENÉRGICO	
NO SELECTIVOS	-Adrenalina -Isoproterenol
SELECTIVOS	-De acción corta { Salbutamol Fenoterol Terbutalina -De acción larga { Salmeterol Formoterol Indacaterol

Aparecen agonistas B2 adrenérgicos de acción ultra larga como es el Indacaterol.

- **Indicaciones terapéuticas:** En situaciones de brotes agudos, son recomendables los de acción corta (tratamiento leve y esporádico). En enfermedades crónicas deberemos usar los de acción larga como base terapéutica, pero es recomendable que el paciente lleve de acción corta, por si tiene una crisis. Se utilizan junto con corticoides inhalados, también sirven como profilaxis en casos de asma nocturna y por ejercicio físico.
- **Vías de administración:** En el **95% de los casos se suministra con inhaladores**. La enfermería tiene un papel muy importante en la educación del paciente, ya que si este no lo hace de forma correcta, no obtendremos resultados.

Cuando se utilizan corticoides, hay que tener en cuenta que hay que **mantener el aire** dentro después de la inhalación del aerosol y **posteriormente enjuagarse la boca**. Esto último se debe a que los corticoides pueden favorecer la aparición de candidiasis bucofaríngea.

Si el paciente presenta problemas de administración, también se puede utilizar **un nebulizador o un dispositivo espaciador**.

El restante **5% son Vía oral e IV**: reservado para niños y adultos con exacerbaciones de asma grave, paciente crítico o sedados.

Dependiendo de la situación utilizaremos una vía u otra, pero la vía inhalatoria es la más frecuente con diferencia.

- **RAM:** Como dijimos anteriormente, existen muchas posibles dianas donde estos fármacos pueden actuar, por ello principalmente pueden producir **efectos colaterales**. Algunos de estos son: eventos cardiovasculares, arritmias (taquicardias, palpitación...), intranquilidad y nerviosismo...

Estas reacciones adversas se incrementan si el tratamiento es oral.

Antagonistas colinérgicos

- **Clasificación:**
 - **Acción corta:** Bromuro de Ipratropio.
 - **Acción larga:** Bromuro Tiotropio. Es un fármaco anticolinérgico, que compete con la Ach, broncodilatando y disminuyendo las secreciones.
- **Mecanismo de acción:** Estos fármacos actúan como fármacos antagonistas de los receptores nicotínicos del bronquio, siendo ligandos exógenos que bloquean estos canales, impidiendo así que la Acetilcolina se una a ellos y produzca broncoconstricción.
- **Acción farmacológica:** Estos fármacos son más eficaces en EPOC (son de 1º línea). Como base utilizaremos tiotropio asociado a no corticoides y a demanda del paciente en tratamiento con salbutamol.

- **Farmacocinética:** No atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no tienen efecto a nivel de SNC.
- **RAM:** Escasas, como mucho mal sabor de boca, sequedad, tos...
En caso de dosis alta o paciente de edad avanzada, pueden aparecer taquicardia, cefaleas o mareos.
- **Vía de administración:** Vía inhalatoria.

Inhibidores de la PDE: Xantinas

Son los broncodilatadores más eficaces con diferencia. En este grupo encontramos dos fármacos: principalmente la **Teofilina y la Aminofilina**, son fármacos de 3ª línea contra el EPOC y el Asma, hay que tener un especial cuidado.

- **Mecanismo de acción:** Actúan como fármacos **antagonistas de los receptores A1-A2**, produciendo así la **disminución de la fosfodiesterasa**, generando un **aumento del AMPc y GMPc**, que actúa sobre el mediador de la proteincinasa, impidiendo la contracción. En consecuencia, producirá efectos muy similares a los B₂, pero de una manera mucho más exacerbada:
 - **Relajación de las fibras musculares:** Si actúa sobre el epitelio sanguíneo, se producirá **vasodilatación**. Si actúa sobre los bronquios, se producirá **broncodilatación**.
 - **Aumento de la frecuencia cardíaca:** Sí actúa en el tejido cardíaco.
 - **Aumenta la expulsión de moco.**
- **Acciones farmacológicas :** Además de afectar al bronquio relajando la fibra muscular lisa, también afectará al sistema cardiovascular, provocando el inotropismo (contracción más fuerte miocárdica) y cronotropismo (+) (mayor frecuencia cardíaca). A nivel diurético, se ve aumentado el flujo renal y en el SNC, en dosis bajas, provocará sensación de cansancio, esfuerzo intelectual e insomnio.
- **Farmacocinética:** Se **metaboliza** a nivel hepático, en **fase I**, hay que tener especial cuidado con estos, pues con la administración de otro fármaco se **puede provocar competencia por CPY 450**. Parte del fármaco se excreta por vía renal.

A esto último le sumamos que son de **estrecho rango terapéutico** y sus **efectos** son bastante **fuertes**, por lo que debemos ser muy cautelosos y ajustar bien las dosis (es importante su monitorización, los valores se encuentran en 10-20 µL). Cabe mencionar que **atravesan la barrera hematoencefálica y la placentaria**, además de tener una **alta afinidad a proteínas plasmáticas**.

- **RAM:** Provoca trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y epigastralgias. Además, una dosis alta de medicamento provocará cefalea, excitación, insomnio, temblores y convulsiones. Como dijimos anteriormente, actúan en el sistema cardiovascular, llegando a provocar taquicardia, palpitaciones y arritmias graves. Estas RAM dependen de la concentración del fármaco.

- **Vía de administración:** tanto teofilina como aminofilina se pueden administrar vía oral y parenteral. Aunque la vía oral es la más utilizada.
- **Indicaciones:** Es un fármaco de 2ª o 3ª línea según la gravedad del paciente.

Concepto de ampliación: como inhibidor de la PDE-4 encontramos el Roflumilast.

Antiinflamatorios bronquiales

Corticoides

Ha sido explicado en anteriores temas, pero cabe recalcar algunos conceptos:

Existen corticoides orales (**Prednisona y Metilprednisolona**) y corticoides aéreos (**Budesonida**). Los aéreos producen un efecto local y los orales un efecto sistémico. Una indicación interesante para un asma persistente sería utilizarlo junto con un B₂.

- **RAM:** Si es una administración local, apenas hay RAM, sin embargo, hay que tener en cuenta la candidiasis orofaríngea, la cual es producida por no lavarse la boca después de la administración del corticoide inhalado.
- **Indicaciones:** Se usa sobre todo en asma persistente.

Inhibidores de liberación de mediadores: estabilizadores de membrana

En este grupo encontramos dos fármacos principalmente, que son el **Cromoglicato y el Nedocromilo**.

- **Mecanismo de acción:** Actúan principalmente impidiendo la degranulación de mastocitos y basófilos, evitando así la liberación de histamina. Y, por tanto, la crisis respiratoria.
- **Vía Administración:** No se absorbe a nivel del tubo digestivo. Su vía de administración es **inhalatoria**.
- **RAM:** Producen irritación, tos, eritema, alteración gustativa (disgeusia) y cefalea.
- **Indicaciones:** Se utilizan como profilaxis ante situaciones desencadenantes de asma como asma por ejercicio, frío, estación del año, asma nocturna y asma alérgico infantil. Tiene un papel secundario en la clínica.

Antagonistas de leucotrienos

Dentro de este grupo destacamos **Montelukast**. Su acción es mixta, pues funciona tanto como broncodilatadores como antiinflamatorios.

- **Mecanismo de acción:**

- Montelukast: Se unen a los receptores Cys LT1, funcionando como antagonistas.
- **Vías de administración:** Se administra normalmente por vía oral.
- **RAM:** Son raras en este grupo de antiinflamatorios. Sin embargo, podemos encontrar:
 - Cefalea.
 - Náuseas.
 - Dispepsia.
- **Indicaciones:** Es coadyuvante en casos de asma leve o moderada con la finalidad de reducir las dosis de corticoides. Además, inhiben la broncoconstricción producida por el ejercicio físico y el ácido acetilsalicílico. Se usa sobre todo en pacientes con EPOC con especial sensibilización al ambiente.

Ampliación de conceptos: *el montelukast en patologías como son el asma y el EPOC disminuye los leucotrienos (mediadores inflamatorios), de esta forma, el paciente presentará una menor posibilidad de tener una crisis.*

También se puede administrar a los pacientes que presentan EPOC en época de gripe o si tienen algún resfriado (el resfriado provoca una reagudización del EPOC). Empleándose como “preventivo” y coadyuvante, ya que mejora la respuesta.

Agentes biológicos modificadores de la respuesta inmunológica: anticuerpos monoclonales (anti-IgE).

Destacamos el **Omalizumab**.

- **Mecanismo de acción:** Actúa contra la IgE impidiendo la degranulación del mastocito. Esto conlleva una disminución de la liberación de mediadores de la inflamación.
- **Vía de administración:** subcutánea.
- **RAM:** reacción en el punto de inyección, alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia y aumento de infecciones víricas.
- **Indicaciones:** Se usa sobre todo en pacientes con rinitis o alergia importante. También en pacientes con asma en periodos estacionales (asma alérgica grave persistente). No usar en fase aguda del asma.

DISPOSITIVOS



Cartuchos presurizados



Inhaladores de polvo seco



Dispositivos espaciadores



ANTITUSÍGENOS

Fundamentalmente, son derivados opioides, utilizándose con más frecuencia la **Codeína**. Aunque también se emplea el dextrometorfano (presenta menores efectos sedativos). Aunque también pueden aparecer los antitusígenos no opiáceos que actúan sobre el receptor H1, denominados antihistamínicos. Estos son: Cloperastina y difenhidramina, los cuales pueden producir somnolencia.

Estos fármacos sólo se emplean cuando el paciente presenta tos irritativa, no productiva y de causa conocida. Ya que si desconocemos la causa, podríamos estar enmascarando el síntoma de una posible patología.

- **Mecanismo de acción:** Disminuyen la tos a nivel del SNC (nivel bulbar), dejando fuera de funcionamiento el centro que regula la aparición de la tos.
- **Indicaciones:** Se utilizan en patología concreta y por tiempo limitado.

MUCOLÍTICOS - EXPECTORANTES

Estos fármacos se encargan de disminuir la viscosidad del moco, aumentando su fluidez. Con lo que se podrá expulsar más fácilmente, arrastrando los detritus que puede haber en los bronquios.

Su representante es la **N-acetilcisteína**, empleada cuando la secreción es abundante. Además, **induce la aparición de glutatión, utilizándose en pacientes con intoxicación por paracetamol**. Su administración en este caso es por vía IV.

- **Mecanismo de acción:** Rompen los puentes disulfuro de las glicoproteínas que componen el moco, disminuyendo su viscosidad.
- **Vías de administración:** Se pueden administrar tanto por vía oral como por vía inhalatoria.
- **RAM:** Bien tolerados, alguna molestia gástrica (dispepsia) o la aparición de mal sabor de boca. En pacientes asmáticos, puede llegar a producir broncoespasmo.
- **Indicaciones:** El agua es considerada el gran mucolítico por excelencia, con lo que se recomienda abundante hidratación durante la duración del tratamiento.

***Ampliación de conceptos:** también puede aparecer la dornasa alfa, cuyo mecanismo de acción es evitar la producción de mucopolisacáridos. Se administra vía oral y produce pocos efectos adversos; entre ellos destacamos las alteraciones gastrointestinales. También es utilizado como mucolítico en pacientes que sufren de fibrosis quística.*

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2021), (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2024), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 13: TRATAMIENTO DE LA DIABETES

(Autor: Cristina Verdugo Cabello)

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por la hiperglucemia, por lo tanto, nuestro objetivo terapéutico consistirá en controlar la glucemia. Encontramos los siguientes tipos de diabetes mellitus (DM):

- **DM Tipo I:** Su origen es genético y afecta principalmente a la población joven. Se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina, por lo tanto, es necesario un aporte exógeno de esta.
- **DM Tipo II:** Su origen está más relacionado con malos hábitos (mala alimentación, falta de ejercicio, alcohol...) y es más prevalente en la población adulta y/o anciana. Se caracteriza por la resistencia de los receptores a interactuar con la insulina y/o el déficit parcial de producción de insulina. No es estrictamente necesaria la insulinoterapia.
- **DM Gestacional:** También conocida como la diabetes del embarazo, no se produce la suficiente cantidad de insulina. Durante el embarazo solo se puede utilizar insulina dado que muchos hipoglucemiantes orales provocan malformaciones congénitas.

La diabetes conlleva la aparición de **complicaciones**, como pueden ser sobreinfecciones, insuficiencia renal, pie diabético (isquemias y riesgo de patología cardiovascular). Debido a ello, es de vital importancia la educación diabetológica en los pacientes. El **abordaje terapéutico** de base siempre es el mismo: dieta saludable y ejercicio. A partir de ahí, dependiendo del caso, se trataría con hipoglucemiantes o insulina de manera controlada.

En el caso de DM1, utilizaremos insulina como tratamiento de base y en ocasiones se usarán hipoglucemiantes orales, como es el caso de la metformina. En el caso de la DM2, utilizaremos antidiabéticos orales, siendo la metformina el fármaco principal, si este tratamiento no mostrara eficacia, utilizaremos insulina. Por último, en el caso de la DM gestacional, utilizaremos insulina.

GRUPOS FARMACOLÓGICOS PARA ABORDAR LA DIABETES MELLITUS

- **Clasificación:**

FÁRMACOS PARA ABORDAR LA DIABETES	
Sulfonilureas, secretagogos de acción rápida, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV y análogos del GLP-1	Estimulan la secreción de insulina
Metforminas y glitazonas	Disminuyen la resistencia a la insulina
Inhibidores de las α -glucosidasas	Reducen la captación de glucosa
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	Disminuyen la reabsorción de glucosa a nivel renal

Metformina

Es un fármaco que utilizamos como 1ª línea del tratamiento. Es un **hipoglucemiante**.

- **Mecanismo de acción:** Disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la captación de glucosa por los tejidos.
- **Vía de administración:** Mediante vía oral, se deben tomar de **1 a 3 cápsulas con las comidas**.
- **Indicaciones terapéuticas:** La eficacia de las medidas terapéuticas se basa en dosificar en función de las necesidades del paciente y siempre intentar mantener una **Hemoglobina Glucosilada < 7%**. Tener en cuenta que si el paciente presenta una Hemoglobina Glucosilada muy alta, con bajar unos puntos sería suficiente. Se suelen realizar revisiones del tratamiento cada 6 meses. Es importante escuchar al paciente, ya que pueden surgir complicaciones y debemos prevenirlas. Debemos saber que la metformina no produce hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y disminuye el peso (debido a su efecto anorexígeno).
- **RAM**
 - Alteraciones digestivas: Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
 - Alteraciones metabólicas: Disminución del peso, acidosis láctica (aparece cuando vemos en el paciente un deterioro de la función renal, por lo que al paciente con IR moderada o severa se le recomienda cambiar el tratamiento). Esta acidosis viene determinada por el aumento del metabolismo de la glucosa.
 - Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.
 - Trombopenia.

Secretagogos

1. Sulfonilureas.

2. Glinidas.

Las sulfonilureas son fármacos que utilizamos como 2ª línea de tratamiento, asociados a metformina. En pacientes donde es muy complicado ajustar el tratamiento por desorden de horarios cotidianos, se puede emplear glinidas.

- **Clasificación:**

SECRETAGOGOS			
Sulfonilureas	Glibenclamida	Semivida de eliminación larga	Contraindicada en ancianos
	Glipizida	Presenta Insuficiencia hepática leve	Contraindicada en ancianos
Glinida	Repaglinida y nateglinida.	Se puede tomar antes de comer y permite disminuir glucemia posprandial.	
Ambos presentan perfiles farmacocinéticos distintos que dependen del paciente			

- **Mecanismo de acción:**
 - **Sulfonilureas: Aumentan la liberación de insulina.** Son los más delicados, pues son candidatas a sufrir muchas interacciones (otros fármacos pueden potenciar o inhibir su acción). Son secretagogos de acción lenta.
 - **Glinidas:** Estos fármacos se toman antes de comer y **disminuyen la glucemia postprandial.** Son secretagogos de acción rápida.
- **Indicaciones terapéuticas:** Hay que tener en cuenta que las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia rebelde al tratamiento, es decir, que es complicado revertir esa situación sin eliminar o reducir el tratamiento. Si no se revierte en poco tiempo la hipoglucemia, habría que derivar al paciente a urgencias. En este caso, el tratamiento a aplicar será glucosa por vía IV.
También debemos tener cuidado con el alcohol, ya que este es un potenciador de Sulfonilureas, lo cual nos puede conducir a una hipoglucemia grave.
- **RAM:** Hipoglucemias importantes rebeldes a tratamiento y alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos). Además de hipersensibilidad hematológica y dermatológica.

Inhibidores de alfa glucosidasa

Estos fármacos están en desuso. Además, se deben usar en conjunto con otro medicamento.

- **Mecanismo de acción:** Actúan a nivel del cepillo del enterocito, disminuyendo la formación de monosacáridos. De esta manera se ralentiza la absorción de glucosa y se reduce la glucosa postprandial.

NUEVOS FÁRMACOS

FÁRMACOS NUEVOS				
FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA	RAM	USO
Pioglitazona	Aumentan la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos sobre todo en músculo	Metabolización CYP	Seguridad cardiovascular (-) Ganancia ponderal Retención hídrica, ICC Fracturas	2ª opción Contraindicado: SU o metformina
Sitagliptina	Aumenta insulina de célula beta/ Disminuye glucagón de célula alfa	Excreción renal Metabolización CYP	Infecciones tracto respiratorio y ORL Cefaleas Artrosis Vigilar función hepática (vidagliptina)	2ª opción Contraindicado: SU o metformina
Lixisenatida	Incrementa la insulina Disminuye glucagón	Subcutáneo	Diarrea Pancreatitis ¿?	En caso de IMC>30
SGLT2	Disminuye reabsorción renal de glucosa	Oral	Hipoglucemia si se asocia a SU Infecciones uro-genitales Dislipemia	2ª opción

Con respecto a los nuevos fármacos, aparecen las **glitazonas**, en concreto la **pioglitazona**, esta actúa como la metformina, aumentando la captación de glucosa en tejidos. Disminuye la metabolización en fase 1. Se administra por vía oral. Como RAM principales aparecen la retención hídrica y un aumento del riesgo cardiovascular.

Por otro lado, también aparecen los **inhibidores de la DPP4 como la sitagliptina**, que se encarga de alterar el metabolismo hepático. Se administra también vía oral y como RAM aparece la infección respiratoria y de ORL, además de la artrosis.

Casi finalizando, aparecen los **agonistas GLP1 como la liraglutida**. Son análogos de GLP-1 y se administran vía subcutánea cada 7 días o hasta 15 días. Como RAM encontramos que puede aparecer pancreatitis y disminución de peso. **Se considera tratamiento ideal en pacientes diabéticos con IMC por encima de 30.**

Por último, **aparecen los SGLT2 como la dapagliflozina**. Intercambia sodio por glucosa, por lo que aumenta la excreción de glucosa, además de la mejora cardiovascular. Como RAM aparecen las ITU.

INSULINAS

Encontramos dos tipos de insulina: insulina humanizada y análogos de insulina (cadena igual que insulina, pero se modifica con diferentes aminoácidos, lo que implica inicio y duración diferente).

Ampliación de conceptos: *La insulina es el péptido que se obtiene por terapia recombinante, exactamente igual que la insulina endógena. Y el análogo sería una cadena peptídica similar a la insulina, pero con aminoácidos diferentes.*

Análogos de acción ultrarrápida: Lispro y Aspart.

- **Insulina de acción rápida:** Regular.
- **Insulina de acción intermedia:** NPH y Lispro protamina.
- **Análogos de acción lenta.**

- **Vía de administración:** Todos se administran por **vía subcutánea, a excepción de las ultrarrápidas**, que se pueden administrar por vía intravenosa en situaciones muy especiales. Se suele realizar antes de la ingesta de alimentos. Sin embargo, la **Lispro** puede inyectarse justo antes de comer.

- **Indicaciones terapéuticas:** Un paciente, a través de la educación diabetológica, debe reconocer su enfermedad y mantener una administración de insulina pautada. Cuanto más cumplidor sea, presentará menos altibajos durante el curso de su enfermedad. Además, se recomienda llevar un sobre de azúcar en caso de hipoglucemia.
Como ya hemos mencionado, el consumo de **alcohol** puede **incrementar un cuadro hipoglucemiante**, así como los fármacos **betabloqueantes**. Estos últimos pueden hacer efecto en los receptores β -1 (provocando $\downarrow Fc$), β -2 (provocando broncoconstricción) y β -3 (inhibe la señal de alarma ante la bajada de glucosa, pudiendo provocar una “pájara por esfuerzo físico”).

Se debe tener extrema precaución cuando las hipoglucemias son asintomáticas, sobre todo cuando se producen en ancianos.

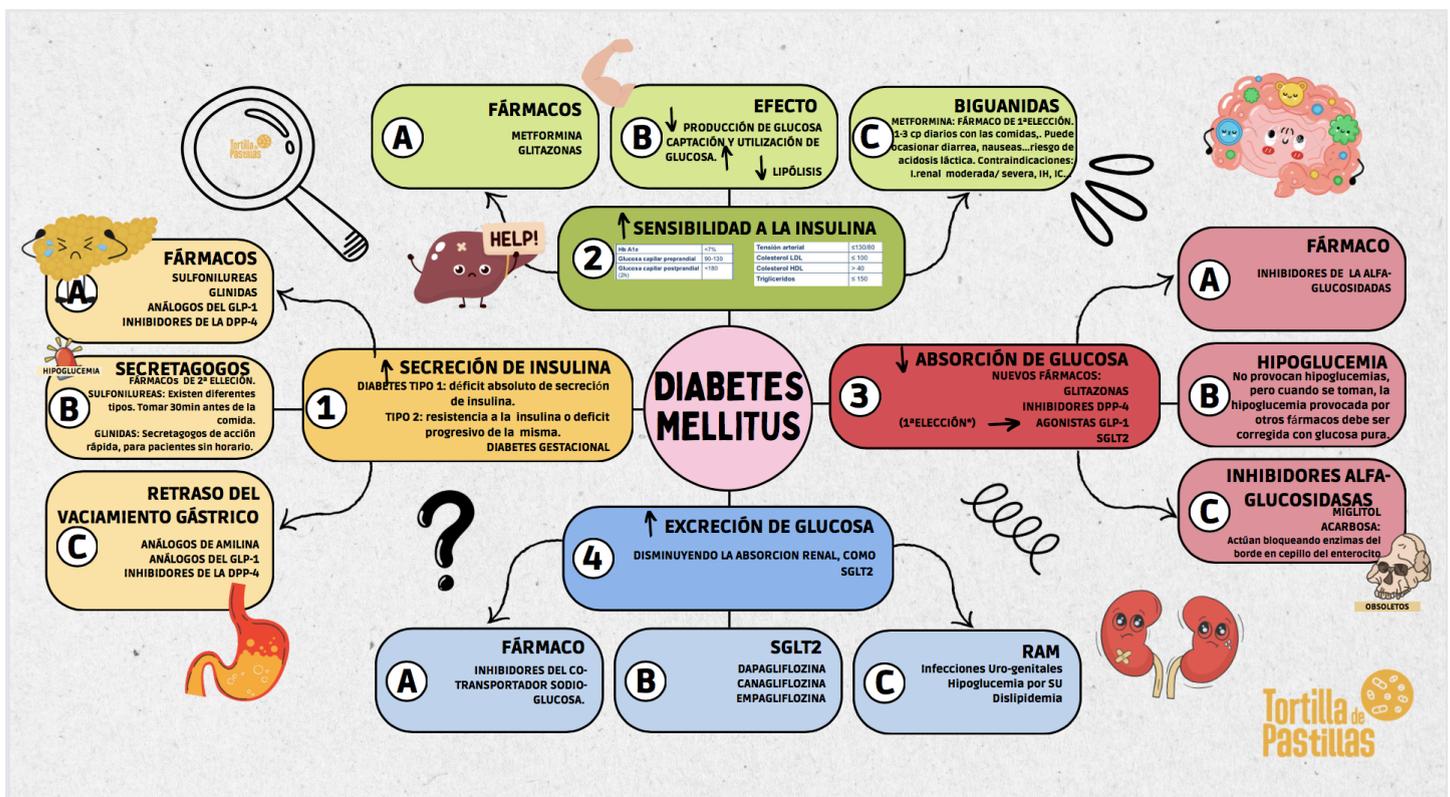
→ **Efecto Somogyi:** Antes de la cena, el paciente se administra insulina y se va a dormir. A lo largo de la noche, sufre una hipoglucemia asintomática, sus mecanismos contrarreguladores (glucagón, cortisol, adrenalina y GH) provocarán una hiperglucemia matutina.

Cuando el paciente se administra la insulina diaria antes de desayunar, puede interpretar que se debe administrar una mayor dosis por la noche, para no volver a despertar hiperglucémico. Sin embargo, esto solamente fomentaría la aparición de una hipoglucemia nocturna.

-Actuación: No se cambia la pauta de administración de insulina e incluso se recomienda reducir por la noche. Se debe realizar una glucemia capilar a las 3-4 de la madrugada para confirmar dicho efecto.

→ **Efecto del Alba:** Se produce una hiperglucemia matutina, pero sin hipoglucemia nocturna, este hecho se debe al incremento del Cortisol y Glucagón por la mañana.

-Actuación: se aumentará la dosis de insulina nocturna o se administrará más tarde.



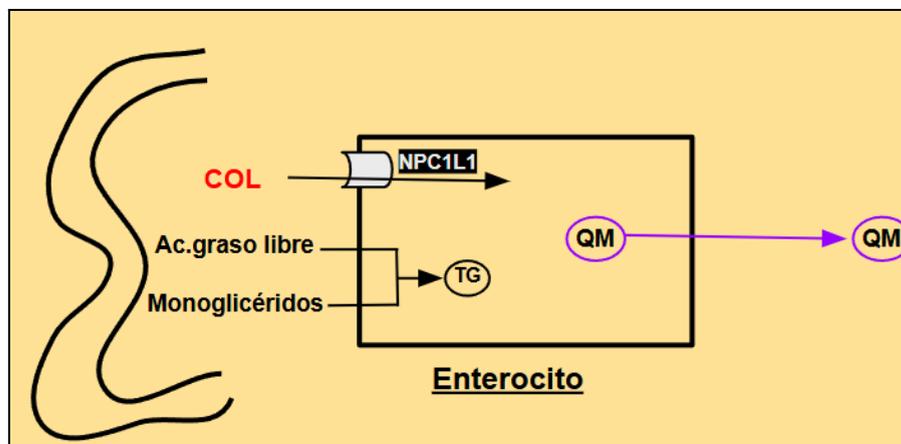
(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 14: HIPOLIPEMIANTE

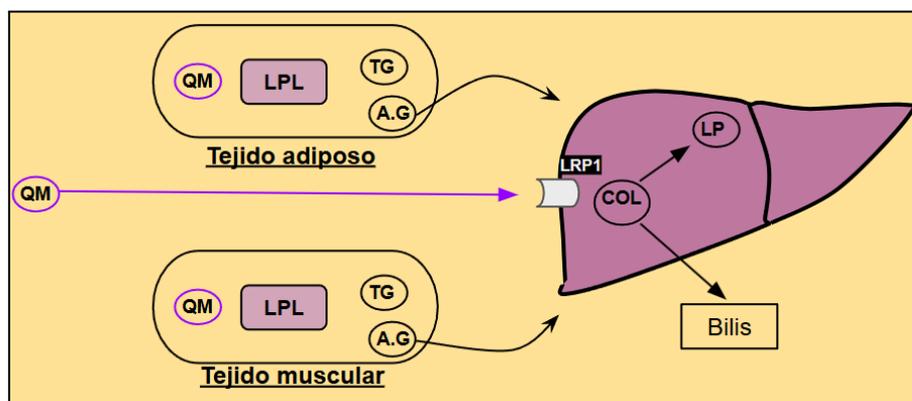
(Autor: José Antonio González Correa)

En nuestro organismo, presentamos fisiológicamente colesterol endógeno, que se sintetiza a través de una cascada metabólica, donde actúa la acetoacetil-CoA. Sin embargo, es necesario un aporte graso a través de la dieta, ya que es importante a nivel estructural y calórico.

En el enterocito existe un transportador que se va a encargar de recoger el colesterol de la dieta. Los ácidos grasos presentan un mecanismo más fácil de paso hepático, mientras que el colesterol se convertirá en quilomicrones, los cuales tendrán un recorrido a nivel sanguíneo hacia el músculo, tejido o hígado.

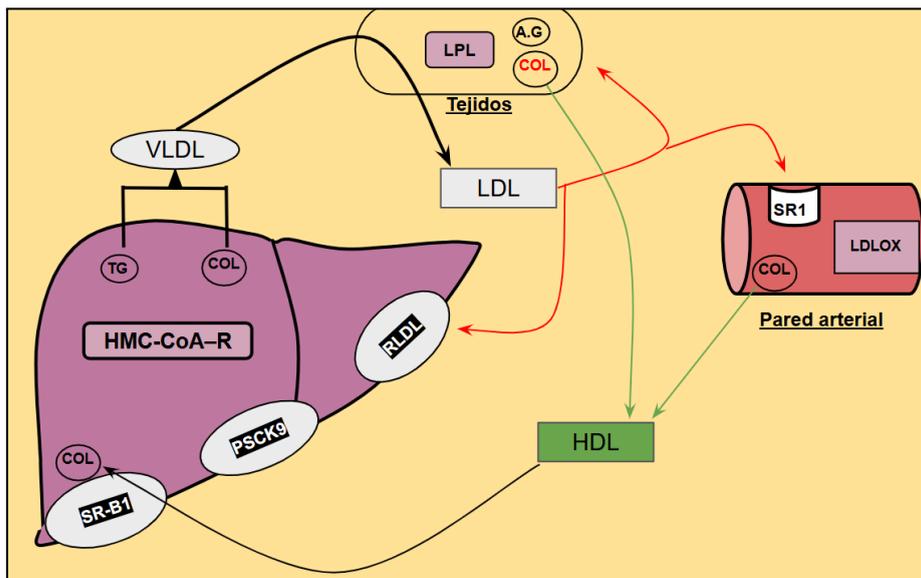


En el músculo aparece una lipoprotein lipasa que rompe los ácidos grasos, y en el caso de los quilomicrones ocurre el mismo mecanismo, es el efecto de la lipoprotein lipasa lo que ocasionará su rotura, teniendo en cuenta que el ácido graso resultante pasará a músculo, adipocito o hígado, como hemos comentado con anterioridad. A su vez, el colesterol resultante de estos quilomicrones también pasará al hígado.



Los ácidos grasos que se almacenan en los tejidos necesitarán de receptores de peroxisomas y una β -oxidación para obtener energía.

El colesterol, a su vez, se puede dividir en HDL o LDL principalmente. El HDL es una lipoproteína formada por dos apoproteínas que captan el colesterol de los tejidos y se incorporan a lipoproteínas de alta densidad que finalmente se dirigen al hígado. Comúnmente lo denominamos colesterol bueno. En cambio, la LDL es una lipoproteína circulante hacia tejido, músculo, grasa y arteria. Existen receptores de LDL en los tejidos y, cuando se incorporan, la partícula libera colesterol, algunas veces se almacena en gran cantidad y termina por oxidarse. Esta oxidación inicia un fenómeno inflamatorio que se denomina aterosclerosis. Comúnmente, lo denominamos colesterol malo, realmente no es que sea malo, sino que marcha hacia los tejidos.



La terapéutica se encarga de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos cuando los valores superan los niveles normales.

HIPOLIPEMIANTE QUE DISMINUYEN LA ABSORCIÓN INTESTINAL

Resinas de intercambio iónico

Disminuyen la absorción intestinal de los lípidos, uniendo el colesterol, los triglicéridos y las sales biliares. Así, precipitan por el tubo digestivo, por lo que son eliminadas por la vía digestivo-biliar, en forma de heces.

Representantes: colestiramina, colestipol y filicol.

- **RAM:** Estreñimiento, flatulencia y dolor abdominal pueden alterar la absorción de Ca^{++} , (osteopenia y osteoporosis), vit D y vit K (riesgo de hemorragia). Por tanto, será un tratamiento que no se puede alargar en el tiempo.
- **Indicaciones terapéuticas:** Es un mecanismo grosero, se utiliza mucho en clínica, en pacientes con elevación importante de sales biliares.

Ezetimiba

Disminuye la vía exógena, disminuyendo la absorción intestinal de colesterol (COL), mediante la inhibición del transportador de colesterol NPC1L1, que se encuentra en el cepillo del enterocito.

- **RAM:** cefalea, alteraciones musculares, diarrea y aumento de las transaminasas (posible afectación hepática).
- **Indicaciones terapéuticas:** Se utiliza como coadyuvante cuando no conseguimos el objetivo terapéutico con fármacos de 1ª línea.

HIPOLIPEMIANTE QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Son fármacos que actúan sobre la cascada metabólica de la lipogénesis, a diferentes niveles.

Estatinas

Inhiben el paso de Acetil-CoA a Colesterol, mediante la **inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa**, enzima que participa en el paso intermedio de **Acetil-CoA → Colesterol**, por lo tanto inhibe la síntesis de colesterol endógeno.

El representante más importante de este grupo, recomendado en la mayoría de pacientes con enfermedad cardiovascular, es la **Atorvastatina**, aunque aparecen la simvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

- **RAM:** Hepatotoxicidad (↑ Transaminasas, si aumenta hasta 3 veces más del nivel normal, se debe proceder a su retirada), cansancio muscular, calambres, mialgia, rabdomiolisis (↑ CPK, si CPK > 10 veces la cantidad normal, se procede a la retirada).
- **Indicaciones terapéuticas:** Se utiliza como fármaco de 1ª línea y hay que tener en cuenta que sus efectos se ven potenciados en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

Fibratos

Actúan disminuyendo la cantidad de triglicéridos, mediante distintos mecanismos: favorecen la incorporación de triglicéridos.

- Aumenta la expresión de PPAR α (receptores moderadores activados por proliferación de peroxisomas), lo que estimula la captación hepática de ácidos grasos y fomenta su β -oxidación.
- Estimula LPL (lipoproteinlipasa), que produce la hidrólisis de los triglicéridos. Esto disminuye la cantidad de quilomicrones y LDL.
- Aumenta la expresión de la LDLR (receptores de Lipoproteinlipasa). Esto hace que el hígado capte más colesterol y así se facilita su excreción.
- Aumenta la cantidad de HDL.

- Captación por parte del hígado de apoproteínas, sobre todo las de tipo 1.

El fibrato más usado es el **gemfibrozilo**. Aunque aparecen también el bezafibrato y el fenofibrato.

- **RAM:** diarrea, dispepsia, leucopenia, problemas musculares y hepáticos, rabdomiólisis, IR.

AGPI omega-3

Distinguimos dos ácidos grasos poliinsaturados ricos en omega 3: Ácido eicosapentaenoico (**EPA**) y Ácido docosahexaenoico (**DHA**). Estos provocan la **inhibición de la DAG-acetiltransferasa**, enzima que participa en la formación de triglicéridos (uniendo los ácidos grasos al glicerol). A su vez **también estimula la LPL**.

- **RAM:** diarrea, hipotensión y hemorragia (al producir prostanoídes, como la prostaciclina, tiene lugar una vasodilatación, así como una disminución de la agregación plaquetaria).
-

EVOLOCUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que **bloquea la proteína PCSK9** (factor limitante de la producción de receptores LDL en el hígado). Como consecuencia, se expresan más receptores LDL, lo que permite que el colesterol LDL circulante sea captado por el hígado y excretado vía intestinal, reduciéndose en un 60%. **Es conveniente usarlo cuando la estatina provoca problema hepático o riesgo cardiovascular**.

- **Vía de administración:** subcutánea cada 2 semanas.
- **RAM:** Se produce reacción local en lugar de inyección con cuadro pseudogripal.

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

TEMA 15: FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR

(Autores: Nerea Lobato Domínguez y Sergio Puya Amate)

En primer lugar, debemos tener en cuenta que el principal objetivo del sistema cardiovascular será proporcionar una correcta perfusión tisular y retirar los productos de desecho procedentes del metabolismo celular. Para ello es necesaria la presencia de una bomba, en este caso, el corazón, que proporcionará la suficiente contractibilidad para enviar la sangre a todos los lugares del organismo. En este hecho intervienen los conceptos de precarga, que es la cantidad de sangre que llega al corazón, y la postcarga, que se trata de la resistencia que presentan las arterias cuya contracción ventricular deberá de superar para expulsar la sangre hacia la aorta. Estos dos conceptos se deben de mantener en equilibrio para que exista un buen funcionamiento del sistema cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud pública, siendo cada vez más frecuentes en nuestro medio, por ello la farmacología cardiovascular adquiere gran relevancia. Entre sus objetivos destacamos el tratamiento del origen del proceso, la prevención de nuevos eventos y posibles complicaciones y, por último, proteger el órgano afectado.

La farmacología cardiovascular se va a centrar en:

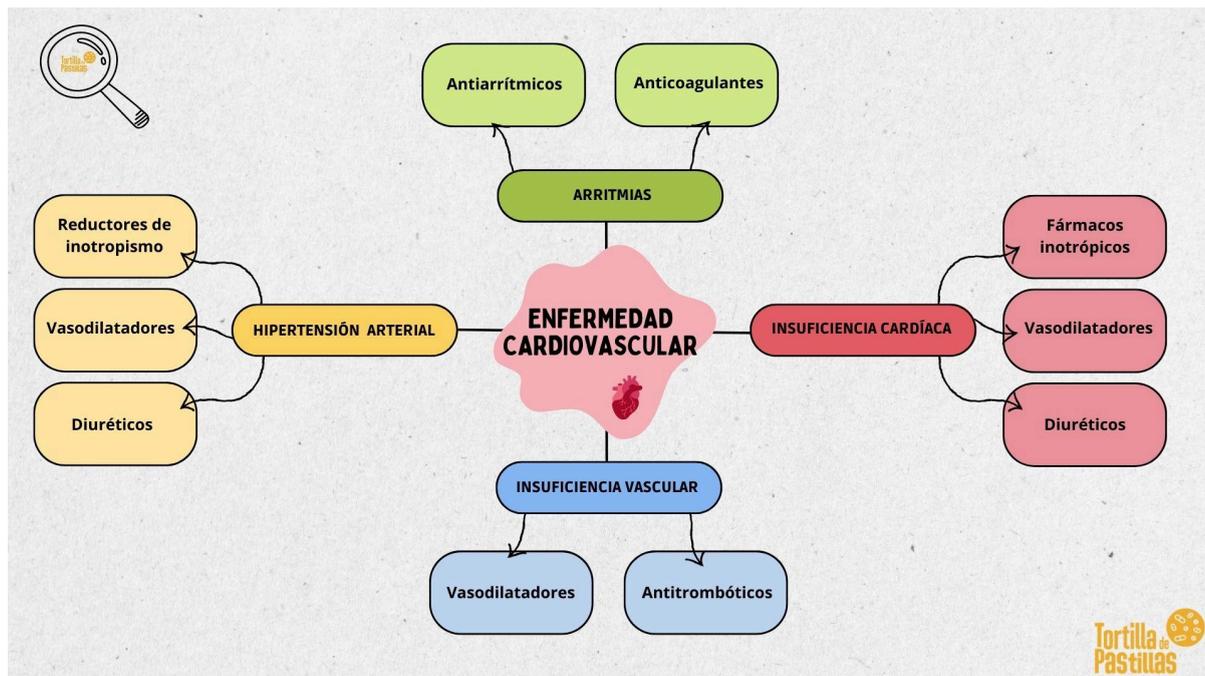
- **Fallo de bomba** (cardiogénico): Insuficiencia cardíaca, arritmias y HTA.
- **Fallo en los vasos sanguíneos**: Insuficiencia vascular y HTA.

También pueden darse ambos fallos interrelacionados. Hay que tener en cuenta que la HTA puede ser tanto causa como consecuencia de los fallos mencionados.

La arteriosclerosis es una de las complicaciones que podemos encontrar derivadas de estas enfermedades. El mecanismo por el cual se produce la arteriosclerosis es el siguiente: inflamación vascular (aumento de monocitos), disfunción endotelial (proteínas adhesivas), hiperagregabilidad plaquetaria. Esto puede desencadenar en la aparición de trombosis y a su vez isquemia tisular (dependiendo del vaso afectado, se daría a nivel cardíaco, cerebral o periférico como el reticular...).

Los factores de riesgo de las patologías cardiovasculares son:

- **No modificables**: edad, sexo, raza, antecedentes familiares.
- **Modificables**: HTA, aumento de colesterol, síndrome metabólico, diabetes, sobrepeso y obesidad, tabaquismo, sedentarismo y abuso de alcohol.



ARRITMIAS

El funcionamiento correcto de las fibras cardiacas sería que, ante el estímulo de contracción, estas reaccionaran de manera uniforme. Sin embargo, en la arritmia, lo que sucede es que una fibra o grupo de ellas no se contrae en el momento adecuado, lo que genera una contracción anómala de las demás fibras. Esta falta de sincronización en el latido trae como consecuencia fallo de la bomba y cambios en el gasto cardiaco. Por ejemplo, en caso de una fibrilación auricular, es muy probable que haya un remanso de flujo sanguíneo en las cavidades cardiacas y que esto provoque trombosis.

Por lo tanto, para el tratamiento de las arritmias se usarán tanto antiarrítmicos, que intentan tratar el problema principal, como anticoagulantes, que tienen por objetivo evitar embolias.

Dato importante: una de las complicaciones más frecuentes de las arritmias son las FA (fibrilación auricular).

Debemos tener en cuenta que las fibras cardiacas son continuas, circulando los impulsos eléctricos por todas ellas. Este impulso terminará cuando se encuentre a otro en dirección contraria. Por ello, si existe un bloqueo unidireccional en algunas de las fibras, esta estimulación rompería dicho orden y no encontraría un impulso en dirección contraria. En consecuencia, no se produciría reposo y tendría lugar la aparición de la arritmia.

A causa de esto, los fármacos antiarrítmicos se dedican a convertir un bloqueo unidireccional en bidireccional, evitando que un PA no frenado vuelva a excitar a una fibra que teóricamente debería de estar en reposo.

Antiarrítmicos

1. Grupo I : bloqueantes de los canales de Na⁺

- **Mecanismo de acción:** Bloquean canales de Na⁺ de las células contráctiles cardíacas. Debido a que el canal de Na⁺ condiciona la despolarización que marca tanto el inicio como la intensidad que puede presentar el PA (potencial de acción).
- **Clasificación:** A su vez se dividen en 3 subgrupos, el primer subgrupo lo constituyen la quinidina, procainamida y disopiramida. El segundo subgrupo lo constituyen la lidocaína, mexiletina y aprindina. Por último, el tercer subgrupo lo constituyen la propafenona y la flecainida.
- **RAM:** Disminuye el volumen minuto, hipotensión, cardio depresión, bloqueo AV y arritmia ventricular (ritmo desfibrilable), neurotoxicidad y lupus.

Ampliación de conceptos: La procainamida puede provocar reacción lúpica, pero es reversible y desaparece al retirar el fármaco. Pudiendo aparecer fibrosis pulmonar que también desaparece al retirar el fármaco.

Clase I: Bloqueantes del canal de sodio (Na⁺)

Estos fármacos actúan bloqueando los canales de sodio, lo que afecta la despolarización de las células cardíacas. Se dividen en tres subclases según su efecto en el potencial de acción:

- Clase IA →
 - Efecto: Enlentecen la despolarización durante la fase 0 del potencial de acción y prolongan su duración.
 - Fármacos: Quinidina, procainamida, disopiramida.

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	ELIMINACIÓN	RAM	CI
Quinidina	Oral	CYP3A4	Arritmias, SNC, (-) CYP2D6	ATE, IC
Procainamida	IV	Renal	Hipotensión	-
Disopiramida	Oral	CYP3A4	Efecto antimuscarínico	-

- Clase IB →
 - Efecto: Acortan la repolarización y disminuyen la duración del potencial de acción.
 - Fármacos: Lidocaína, mexiletina.

CLASE IB	ADMIN.	ELIMINACIÓN	RAM	INDICACIONES	CI
Lidocaína	IV	CYP1A2, CYP3A4	SNC (nistagmo), inhibición CYP2D6	Arritmias ventriculares	-
Mexiletina	Oral	CYP2D6	Náuseas, vómitos, dispepsia	Arritmias ventriculares	-

- Clase IC →
 - Efecto: Hacen más lenta la fase 0 de la despolarización, sin afectar significativamente la duración del potencial de acción.
 - Fármacos: Flecainida, propafenona.

CLASE IC	ADMIN.	ELIMINACIÓN	RAM	INDICACIONES	CI
Flecainida	Oral	CYP2D6	Visión borrosa, mareo, náusea	Arritmias auriculares	ATE (Aterosclerosis), IC (Insuficiencia Cardíaca), HVI (Hipertrofia Ventricular Izquierda)
Propafenona	Oral	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6	Visión borrosa, mareo, náusea, broncoespasmo	Arritmias auriculares	ATE, IC, HVI

2. Grupo II: bloqueantes β -adrenérgicos

- **Mecanismo de acción:** Se encargan de disminuir la excitabilidad global de las fibras cardíacas, es decir, reducen la influencia adrenérgica sobre el ritmo y la excitabilidad, bloqueando los receptores B-1 y disminuyendo la velocidad de flujo transmembrana de Ca. En consecuencia, disminuyen la contractilidad y la FC.

Su principal representante es **Propranolol**.

El bloqueo a nivel cardíaco puede afectar a otros receptores.

- **RAM:** aparición de broncoconstricción, disminución de la percepción de los síntomas de hipoglucemia, bloqueo auriculoventricular y bradicardia.

CLASE II:	ADMIN.	ELIMINACIÓN	RAM	INDICACIONES	CI
Atenolol	Oral	Renal	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, broncoespasmo	Arritmias auriculares, profilaxis de arritmias ventriculares	-
Esmolol	IV	Esterasas	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, broncoespasmo	Arritmias auriculares, profilaxis de arritmias ventriculares	-
Metoprolol	Oral	CYP2D6	Intolerancia al ejercicio, fatiga, alteración del sueño, disfunción sexual	Arritmias auriculares, profilaxis de arritmias ventriculares	-

3. Grupo III: Prolongadores de la duración del potencial de acción y del periodo refractario

Representantes: amiodarona, sotalol e ibutilida.

- **Mecanismo de acción:** Prolonga el periodo refractario (la salida de K⁺) y la duración del potencial de acción.
- **RAM:** Fibrosis pulmonar (en muchos casos es irreversible), depósitos corneales (si son periféricos y no opacan la pupila, no hay pérdida de visión, pero si son centrales, sí que se perdería la visión), cardio depresión (necesita ajuste de dosis y en menor gravedad que la flecainida), depósitos de calcio dérmicos y fotosensibilidad.
- **Indicaciones:** Hay que prestar especial atención a la fibrosis pulmonar, pues es una de las principales reacciones adversas que presenta este fármaco.

CLASE III:	ADMIN.	ELIMINACIÓN	RAM	INDICACIONES	CI
Amiodarona	Oral	CYP3A4	Fibrosis, neuritis óptica, neuropatía, hepatotoxicidad, depósitos corneales	Taquiarritmias auriculares, supraventriculares y ventriculares	(-) CYP1A2, (-) CYP2D6, (-) CYP2C9
Sotalol	Oral	Renal	Reacciones adversas relacionadas con el bloqueo beta-adrenérgico	Taquiarritmias auriculares, supraventriculares y ventriculares	-

4. Grupo IV: bloqueantes de los canales de Ca⁺⁺

Representante: Verapamilo

- **Mecanismo de acción:** Bloquean los canales de Ca²⁺.
- **RAM:** Pueden provocar arritmias, al influir en el PA.

¡CUIDADO! Aunque parezca contradictorio, los antiarrítmicos también pueden provocar arritmia.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardiaca se basa en el deterioro del gasto cardiaco, es decir, el corazón disminuye su capacidad inotrópica (fuerza de contracción). Existen diferentes tipos de IC, entre los que encontramos la ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), la cual afecta a todo el órgano y es la más frecuente de todas. La IC derecha o izquierda, que como su nombre indica, afecta a una parte u otra del corazón. Y la IC diastólica, en la cual el fallo se produce en una relajación inefectiva durante la diástole. Este tipo es el menos frecuente. El principal síntoma es la disnea, e incluso se clasifica la IC en función del grado de disnea.

El tratamiento que usaremos se basará en la administración de fármacos inotrópicos, los cuales incrementarán el inotropismo, fármacos vasodilatadores, los cuales se encargarán de disminuir la postcarga; y fármacos diuréticos, los cuales se encargarán de disminuir la precarga.

El principal objetivo de estos fármacos es que el corazón recupere su funcionamiento normal, es decir, que envíe y recoja sangre de una forma efectiva.

Fármacos inotrópicos

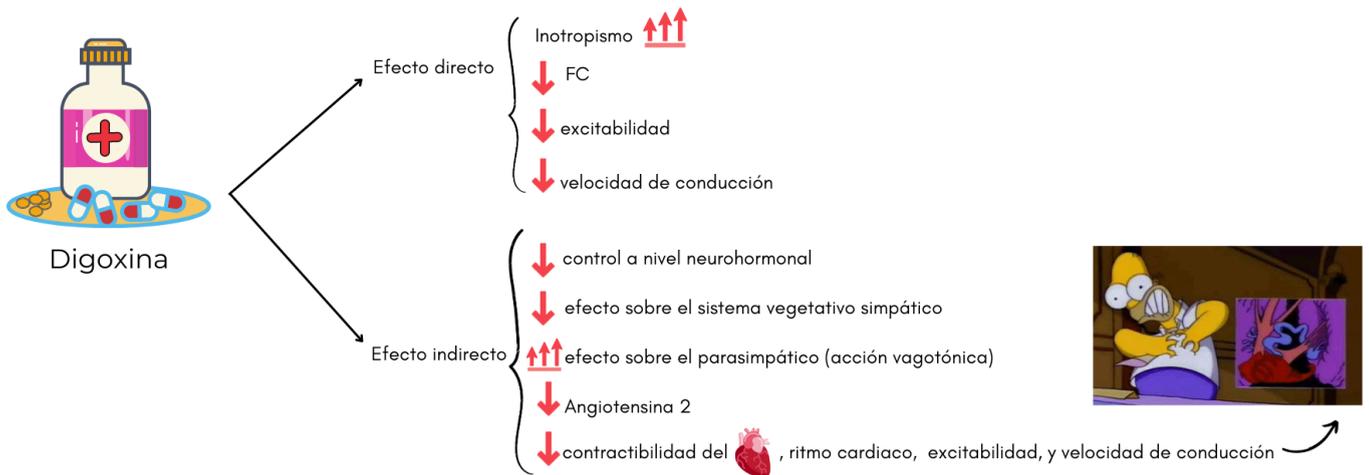
Los administramos para aumentar el inotropismo, es decir, para aumentar la contractilidad de las fibras cardiacas,, pero sin aumentar las necesidades de oxígeno por parte del miocardio. Estos fármacos los podemos dividir en dos grupos principales: glucósidos cardiotónicos e inhibidores de la PDE-III.

1. Glucósidos cardiotónicos

Representante: digoxina

- **Mecanismo de acción:** En las células cardíacas existen tres tipos de canales, la bomba Na⁺/K⁺, la bomba Na⁺/Ca⁺² y canales Ca⁺⁺. Cuando se produce la fase de repolarización celular, estos canales se activan. Sin embargo, al este fármaco producir el bloqueo de la bomba Na⁺/K⁺, la bomba Na⁺/Ca⁺² se ve potenciada. Esto provoca que entre mayor cantidad de Ca⁺² intracelular, lo que provoca que la contracción sea más fuerte, sin aumentar la demanda de O₂.

- **Farmacocinética:** Tiene un estrecho rango terapéutico (**0.8-2.0 ng/ml**), por lo que debe ser monitorizada a nivel plasmático-basal (antes de la toma del fármaco o 2 o 3 horas tras su ingesta). Tiene un elevado volumen de distribución, además de elevada unión a proteínas plasmáticas. Su eliminación es renal con parte de metabolización prehepática.
- **Vía de administración:** Oral (tratamiento crónico) o IV (infusión continua).
- **Efectos de la digoxina:**



- **Indicaciones terapéuticas:** Se utiliza en individuos con IC con fibrilación auricular. Existen además otros fármacos de este mismo grupo, como la Adrenalina o la Dopamina, pero su uso es exclusivo para urgencias, debido a que aumenta el consumo de O₂, por lo que si se utilizara como tratamiento de base, solo favorece la insuficiencia a la larga.

Nota: La hipopotasemia puede dar lugar a intoxicación por Digoxina y arritmias.

- **RAM:** Intoxicación digitalica
 - Manifestaciones extracardiacas: gastrointestinales, neurológicas, visuales (visión coloreada) y endocrinas; ginecomastia.
 - Manifestaciones cardiacas: bradicardia y bloqueo AV, además de extrasístoles; cubeta digitalis, se parece al bigote de Dalí (importante tomar el pulso, se muestra irregular y no rítmico y ECG), siendo patológico.

2. Inhibidores de la PDE-III

Representantes: amrinona y milrinona.

- **Mecanismo de acción:** La disminución de la fosfodiesterasa genera un aumento del AMPc y GMPc, provocando una acción lusitropica (vasodilatación vascular y relaja la

fibra cardiaca), lo que disminuye la poscarga y, según la ley de Frank-Starling, favorece el inotropismo (se mantiene la contractibilidad).

- **Vía de administración:** IV en cuidados intensivos, con administración durante períodos cortos de tiempo debido a su gran potencia.
- **Indicaciones:** Solo se usa cuando hay un fallo grave de la bomba que requiere una puesta en marcha urgente. También se utiliza como tratamiento pre-trasplante, por ejemplo, durante el periodo preoperatorio de un trasplante de corazón. Tener en cuenta que se utilizan cuando no hay respuesta a otros fármacos.

Ampliación de conceptos: los podemos denominar fármacos inodilatadores debido a su acción inotrópica, lusitrópica y vasodilatadora.

Diuréticos

Los fármacos diuréticos actúan a lo largo de toda la nefrona, incrementando el volumen diario de orina, de esta forma disminuiría la volemia y, en consecuencia, disminuiría la hipertensión arterial. Dependiendo de la zona en la que actúe, tendrá una eficacia diferente, siendo el asa de Henle el lugar donde se produce un mayor efecto.

Los fármacos diuréticos se dividen en cuatro grupos principales: inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos y diuréticos ahorradores de potasio.

1. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Son diuréticos de baja eficacia, cuyos representantes son la **acetazolamida** y la **diclofenamida**.

- **Mecanismo de acción:** Inhiben de forma reversible a la anhidrasa carbónica, intercambiándose Na^+ por H^+ .
- **Vía de administración:** vía tópica, pero también se puede utilizar por vía oral en el caso de un glaucoma agudo.
- **RAM:** acidosis.
- **Consideraciones:** Se emplean para disminuir los edemas a nivel cerebral y como tratamiento del glaucoma. También presentan función anticonvulsivante.

2. Diuréticos de asa

Son los diuréticos que presentan mayor eficacia y rapidez, cuyo representante es la **furosemida**.

- **Mecanismo de acción:** inhibe la reabsorción de Na⁺, K⁺ y Cl⁻.
- **Vía de administración:** Para situaciones de urgencia, furosemida por IV, no se recomienda la administración IM.
- **RAM:** Alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia.
- **Consideraciones:** En pacientes >30-35 años que debutan con HTA, se usará furosemida; sin embargo, en pacientes jóvenes, usaremos otros fármacos.

3. Diuréticos tiazídicos

Son diuréticos de eficacia intermedia, empleándose como tratamiento de larga duración. (Por ejemplo: HTA).

- **Mecanismo de acción:** Modifican los niveles sanguíneos de Cl y disminuyen la eliminación de Ca⁺⁺.
- Se dividen en dos grupos principales:
- Acción intermedia: **hidroclorotiazida e indapamida.**
 - Acción prolongada: **clortalidona.**

Usaremos uno u otro en función de la situación clínica.

- **RAM:** Alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia.

4. Diuréticos ahorradores de potasio

Son diuréticos de menor eficacia, ya que se encuentran por debajo de los diuréticos de asa y los tiazídicos. Cuyo representante es la **espironolactona**.

- **Mecanismo de acción:** Se encargan de inhibir la reabsorción de Na⁺ mediante dos mecanismos principales. Por un lado, antagonizando al receptor de aldosterona, de esta forma se inhibe la codificación en el núcleo celular de proteínas transportadoras de Na⁺, ya que la espironolactona es un antagonista competitivo de dicho receptor. Y, por otra parte, se inhiben de forma directa otros transportadores de Na⁺ a nivel tubular, sin provocar efecto en el receptor de aldosterona.
- **RAM:** Hiperpotasemia.

Características comunes:

- **Mecanismo de acción:** Alteran la reabsorción de sodio elevando la cantidad de agua que va a ser eliminada, para así equilibrar las concentraciones de la orina. En consecuencia, se incrementa la eliminación de ciertos iones, pudiendo alterar el equilibrio ácido-base, con lo que se vigilará al paciente exhaustivamente. Al aumentar la diuresis, como hemos comentado, se reduce tanto la presión arterial diastólica como la tensión arterial sistólica y, por ende, se reduce el trabajo cardíaco.

Ampliación de conceptos: las tiazidas y los diuréticos de asa presentan efecto de relajante muscular, es decir, provocan vasodilatación, que a su vez ayuda a ser un antihipertensivo global.

- **Vía de administración:** En caso de tratamiento crónico, se administra vía oral, aunque en el ámbito hospitalario se puede administrar por vía parenteral.
- **RAM:** Se pueden clasificar según deriven de su acción diurética o deriven del efecto propio de los fármacos. No usar durante el embarazo.

Si nos centramos en las RAM derivadas de su acción diurética, aparecen cansancio, debilidad, rubor facial, tensión arterial excesiva, así como alteraciones en el equilibrio ácido-base e iónico.

En cambio, si nos centramos en las RAM procedentes del efecto farmacológico, pueden aparecer hiperglucemias e hiperlipidemias, sobre todo cuando se administran tiazidas o diuréticos de asa.

Por lo que no se recomiendan como tratamiento crónico en pacientes diabéticos.

Además, pueden producir ototoxicidad (hipoacusia o alteraciones del equilibrio, provocando mareos) e hipersensibilidad (> tiazidas). Son relativamente frecuentes los fenómenos de resistencia- tolerancia, teniendo que aumentar progresivamente la dosis, en consecuencia, también aumentarán las reacciones adversas.

En definitiva, son fármacos que se deben de utilizar el menor tiempo posible y en la menor dosis posible a causa de su larga lista de reacciones adversas.

- **PE(ENA):** Los de máxima eficacia (Furosemida) no se deben utilizar en el embarazo, en este caso, usar los ahorradores de potasio.
- **Indicaciones:** Dependiendo del nivel de fracaso renal, se administran diuréticos menos o más potentes. Se utilizan para reducir el nivel circulante, en caso de HTA, edema agudo de pulmón, etc., o para reducir el volumen en espacio intravascular. En humor acuoso (disminuye mediante los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica), cuando está en exceso o no se elimina correctamente, aumenta la presión intraocular, produciendo glaucoma. Si este glaucoma no es tratado, afectaría al nervio óptico, perdiendo fibras y causando ceguera. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, por otra parte, presentan acción convulsivante.

Dato importante: TODOS incrementan la excreción de uratos.

Vasodilatadores

Se trata de fármacos que relajan el tono arterial, venoso o ambos y, en consecuencia, se produce vasodilatación. Sus principales objetivos son: disminuir la tensión arterial, aumentar

el flujo sanguíneo a los tejidos y disminuir el trabajo cardiaco mediante la reducción de la precarga o postcarga.

Existen diferentes mecanismos farmacológicos para abordar la HTA, como son los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueantes de los canales de Ca^{++} , antagonistas adrenérgicos, nitrodilatadores e inhibidores de la PDE-V.

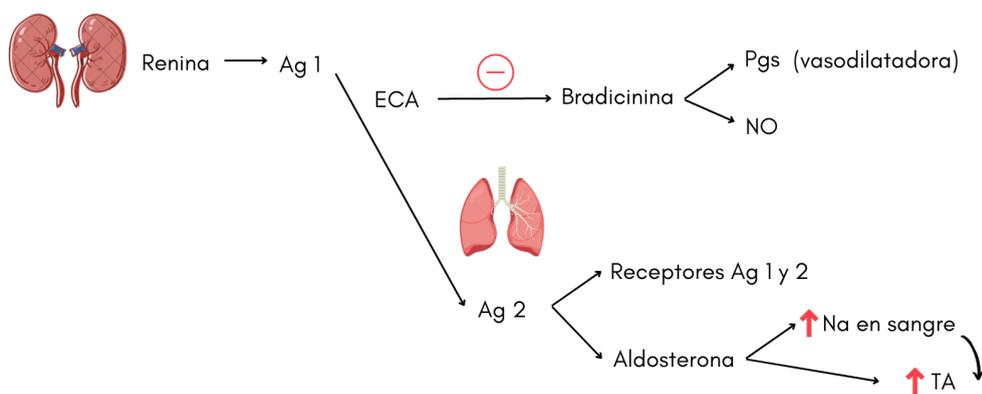
1. Inhibidores del SRAA

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene por objetivo mantener un tono vasomotor. Por lo tanto, actúa cuando hay un descenso de los niveles de Na^+ y de la tensión arterial.

En primer lugar, un tipo de células del riñón (células yuxtaglomerulares) van a sintetizar y liberar renina. Esta renina actuará sobre el angiotensinógeno y lo transformará en angiotensina I. Por otro lado, el endotelio de los vasos sanguíneos pulmonares, así como los renales, producirá más angiotensina I o también llamada ECA (enzima convertidora de la angiotensina). Esta enzima se encargará de transformar la angiotensina I en angiotensina II en los tejidos.

Por último, esta angiotensina actuará en diferentes lugares del organismo, como son la fibra muscular lisa, produciendo contracción, y en los cardiomiocitos, incrementando la fuerza de contracción cardiaca.

También actuará sobre la corteza suprarrenal, induciendo la síntesis y liberación de aldosterona y, por último, actuará en el lóbulo posterior de la hipófisis, estimulando la liberación de la ADH o también llamada vasopresina, la cual actúa incrementando la absorción de agua.



- **Clasificación:** A nivel farmacológico, tenemos dos puntos de actuación:
 - **IECA: Fármacos de primera elección.**

Son inhibidores de la enzima ECA (enzima convertidora de angiotensina).

- **Mecanismo de acción:** Disminuyen la tensión arterial, proporcionan tanto cardioprotección como nefroprotección.

- **Acción corta:** Captopril (para crisis HTA, <6 h) (puede administrarse vía sublingual).
- **Acción intermedia:** Enalapril (2 veces al día, es decir, cada 12 h, en HTA)
- **Acción larga:** Lisinopril (cada 12-24 h, en HTA)

Los IECA evitan además la degradación de bradicinina, lo que provoca un aumento de prostaglandinas y óxido nítrico.

- **ARA-II:** Antagonistas competitivos de los receptores de angiotensina I y/o II. Encontramos losartán y valsartán.

- **Vía de administración:** vía oral o sublingual.
- **PE(ENA):** IECAS contraindicados en embarazadas porque provocan malformaciones congénitas. Se usaría en este caso labetalol (antagonista adrenérgico).
- **RAM:** Hipotensión ortostática (a causa de un exceso de efecto farmacológico), tos seca, a causa de que los IECAS actúan degradando la bradicinina y esta es un irritante de las terminaciones nerviosas de la laringe. RAM que no presentan los ARA-II, ya que estos no modifican los niveles de bradicinina.
Por otra parte, pueden producir reacciones alérgicas como los angioedemas (edema importante, debido al aumento de la bradicinina, que si se localiza a nivel de la garganta o úvula provoca asfixia, especialmente causado por IECAS, actuación urgente con adrenalina o corticoides).
- **Indicaciones:** Estos fármacos, aparte de ser vasodilatadores, son a su vez diuréticos. Las guías terapéuticas sugieren empezar por los IECAS y, si es necesario, utilizar los ARA-II.
Se utilizan para el tratamiento de la HTA, siendo los fármacos de primera línea en esta patología. Se administran como coadyuvantes en la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) debido a su efecto cardioprotector. Por el mismo motivo, se utilizan en pacientes postinfartados y en la nefropatía diabética.

Nota: Se consideran los fármacos más utilizados en terapéutica debido a su buen equilibrio riesgo/beneficio.

2. Bloqueantes de canales de Ca²⁺

Como sabemos, el Ca⁺⁺ es un catión de vital importancia en nuestro organismo, se encarga de la contractibilidad de las fibras musculares, la transmisión de un PA de membrana, es el factor IV de la coagulación y, además, es un factor primordial en diversas reacciones enzimáticas orgánicas.

El Ca⁺⁺ entra al interior de la célula mediante canales específicos de membrana, según el estímulo que se aplique, se abrirán canales de calcio-receptor dependiente o canales de calcio voltaje-dependiente.

La farmacología se centrará en los canales de calcio voltaje-dependientes y evitará el paso de Ca⁺⁺ a través de ellos.

- **Clasificación:**

- Grupo 1: Modifican la conducción, es decir, disminuyen la excitabilidad cardiaca y evitan la aparición de posibles focos ectópicos. En consecuencia, presenta un efecto antiarrítmico. Su representante es el Verapamilo.
- Grupo 2: No modifican la conducción, se encargan de proporcionar vasodilatación, pero solo arterial. En consecuencia, producen efecto antihipertensivo y anti-isquémico. Sus representantes son el Nifedipino.
- Grupo 3: eficaces en situaciones de isquemia cerebral. Nimodipino.
- Grupo 4: flunarizina, cinarizina. De eficacia dudosa en demencias vasculares, se utilizan en profilaxis de la migraña.

- **Mecanismo de acción:** Disminuye la vasoconstricción vascular y disminuye la excitabilidad cardiaca (antiarrítmico).
- **Vía de administración:** oral (en administración crónica) e IV a nivel hospitalario.
- **RAM:** Cefalea, Vasodilatación excesiva (hipotensión), bradicardia, estreñimiento (porque ↓ *Cahay* menos motilidad intestinal), rubefacción, edema, cansancio, hiperplasia gingival y taquicardia refleja.
- **Indicaciones:** Se utilizan para tratar pacientes con HTA, SCA (síndrome coronario agudo), arritmia (verapamilo), enfermedad de Raynaud (vasoconstricción sobre todo de arterias periféricas, que provoca dolor en las manos durante la crisis), IC (pues se disminuye la poscarga), hemorragia cerebral (cuando hay hemorragia se producen vasoespasmos, lo que disminuye el flujo y puede producir isquemia).
- **Consideraciones:** Nimodipino es frecuente administrarlo en pacientes que sufren un ictus para la ampliación del área de penumbra, en este caso, su administración es IV.

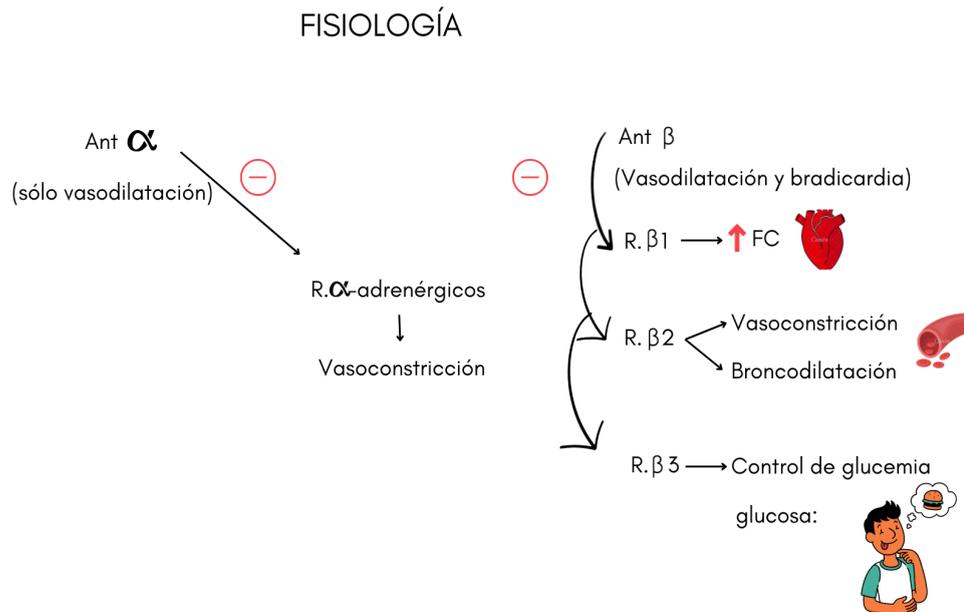
3. Antagonistas alfa-adrenérgicos

Este grupo de fármacos posee propiedades vasodilatadoras, ya que se trata de un estimulante cardiovascular. Debemos recordar que si estimulamos los receptores tipo alfa, se produce vasoconstricción, en cambio, si estimulamos los receptores tipo beta, se estimulan propiedades cardiacas como son el ritmo, la excitabilidad e incluso el inotropismo. Por ello, este grupo de fármacos serán antagonistas de ambos receptores.

- **Clasificación:**

- Antagonistas α_1 adrenérgicos: Encontramos la Doxazosina.
- Antagonistas β -adrenérgicos: Encontramos Propranolol y Atenolol.
- Combinación alfa-beta: Labetalol.

- **Mecanismo de acción:** Como podemos apreciar en el esquema, si suministramos los antagonistas, obtendremos los efectos opuestos a la respuesta fisiológica.



- Antagonistas α_1 adrenérgicos: Vasodilatadores.
- Antagonistas β -adrenérgicos: Pueden unirse a los receptores β_1 (bradicardia), β_2 (broncoconstricción) y β_3 (inhibición del control nervioso de la glucemia).

Nota: El receptor β_3 a nivel cerebral está implicado en mecanismos reguladores que permiten detectar y corregir la hipoglucemia, mediante cambios fisiológicos que se perciben como síntomas y la sensación de hambre.

- **Vía de administración:** oral (tratamiento crónico en pacientes cuyas características lo permitan), también parenteral para los alfa.
- **PE(ENA):**
 - Embarazadas hipertensas: labetalol
 - Pacientes HTA que sean diabéticos, asmáticos o broncopatas: contraindicados los β -bloqueantes.
- **RAM:** Hipotensión, bloqueo excesivo de la conducción (bradicardia excesiva), broncoconstricción y alteración en la respuesta del organismo ante la aparición de una hipoglucemia (bloqueo β_3).

- **Indicaciones:**
 - Antagonistas α_1 adrenérgicos: Se usan para tratar la HTA y la enfermedad arterial periférica (EAP).
 - Antagonistas β - adrenérgicos: Se usan en casos de postinfarto (pues disminuyen la demanda de oxígeno), arritmias, hipertrofia miocárdica, HTA.

4. Nitrodilatadores

- **Clasificación:**
 - Nitroglicerina: Cafinitrina. Se usa mucho en anginas de pecho.
 - Dinitrato de isosorbide
 - Nitroprusiato sódico
 - Molsidomina: se trata de un profármaco, al metabolizarse en él, forma un metabolito que liberará NO de su molécula.
- **Mecanismo de acción:** Incrementan el óxido nítrico (NO), ya que inhiben la enzima guanilato fibrasa, produciendo así un aumento del GMPc, provocando vasodilatación.

Ampliación de conceptos: El NO es un gas muy difusible a través de nuestras membranas celulares, debemos tener en cuenta que no actúa sobre receptores, sino que pasa directamente a través de la membrana y, como hemos comentado anteriormente, activa la guanil-ciclase y, en consecuencia, aumenta los niveles de GMPc. Presenta una vida corta, actuando sobre las fibras que tiene a su alrededor. En caso de producirse en el endotelio, va a actuar sobre plaquetas y sobre fibra muscular lisa vascular. Si actúa sobre plaquetas, la activación de GMPc frenará la activación plaquetaria, mientras que si actúa sobre la fibra muscular lisa vascular, el aumento del GMPc provocará vasodilatación.

Por otra parte, estos fármacos vasodilatan tanto arterias como venas y, en consecuencia, disminuyen la precarga y postcarga. También, al vasodilatar las coronarias, llegará un mayor flujo sanguíneo al miocardio. Todos estos conceptos se denominan cardioprotección.

- **Vías de administración:**
 - Nitroglicerina: oral (sublingual en caso de emergencia) y transdérmica (parches para tratamiento crónico), tiene una semivida de eliminación corta (acción rápida).
 - Dinitrato de isosorbide: oral y parche transcutáneo.
 - Nitroprusiato sódico: parenteral continua. Debe conservarse en un recipiente opaco, ya que su exposición a la luz produce NPS-Tiocianato, que produce acidosis láctica y metahemoglobinemia (altera intercambio de O_2).
 - Molsidomina: se administra vía oral.
- **RAM:** Vienen determinadas por un exceso de efecto farmacológico. Pueden aparecer hipotensión, rubefacción, cefalea y taquicardia compensatoria.
- **Indicaciones:** Ante una crisis HTA crítica, se usan nitroglicerina y nitroprusiato sódico.

Hay que tener cuidado porque puede producirse una hipotensión importante (ya que actúan a nivel arterial y venoso, son los más eficaces).
Es importante acudir al hospital si el paciente presenta angina con más de 1 año de evolución.

→ **NOTA:** Todos los vasodilatadores se usan sobre todo con personas mayores, ya que sus vasos están más cerrados.

5. Bloqueantes de la PDE-IV

- **Mecanismo de acción:** la PDE-IV degrada al GMPc, por tanto, al bloquear la PDE-IV el GMPc se mantendrá durante más tiempo en el organismo. En consecuencia, disminuye los niveles de Ca⁺⁺, reduce la fibra muscular lisa y produce vasodilatación.
- **RAM:** Derivadas de la acción farmacológica. Pueden aparecer generales como cefalea o local como priapismo en el caso de DE (disfunción eréctil).

Consideraciones: advertencia en pacientes con patología cardiaca y DE, debido a la vasodilatación que producen. Pudiendo llegar a producir en ocasiones el denominado “fenómeno de robo”, es decir, la sangre se reparte por otros tejidos y carece de la llegada de sangre a las coronarias.

ANTITROMBÓTICOS

Los fármacos antitrombóticos actúan sobre la trombosis, la cual puede llegar a conducir a una isquemia del tejido.

Este grupo de fármacos presenta dos usos diferenciados:

1º: Prevención.

2º: Tratamiento de trombo ya establecido. En este caso, se podría abordar mediante cirugía (angioplastia) y/o trombolíticos.

Clasificación Antitrombóticos

Se clasifican según su actuación en las fases de la hemostasia sanguínea, apareciendo tres grupos diferenciados. En primer lugar, los inhibidores del funcionalismo plaquetario, es decir, los antiagregantes plaquetarios. En segundo lugar, aparecen los inhibidores de la fase plasmática de la coagulación, es decir, los anticoagulantes. Y por último, aparecen los estimulantes de la fibrinólisis, es decir, los fibrinolíticos o trombolíticos.

En primera instancia, cuando se forma un trombo, debemos de quitar el trombo previamente establecido, para ello se podrán utilizar tanto medidas quirúrgicas como medidas farmacológicas, cuya administración se produce por vía IV. Y en segundo lugar, debemos establecer un marco de prevención, estableciendo cuáles han sido los factores que

han propiciado la aparición del trombo y buscar soluciones farmacológicas o no farmacológicas para disminuir estos factores.

1. Estimulantes de la fibrinólisis: trombolíticos

La fibrina es la proteína que sustenta al trombo. El plasminógeno se transforma en plasmina; estos destruyen la fibrina; sirve como modelador.

Debido a esto, el tratamiento se centrará en la activación del factor tisular del plasminógeno (tPA), ya que de esta forma estaríamos destruyendo el trombo.

Podemos encontrar tres tipos de trombolíticos:

1. Trombolíticos fibrino-inespecíficos: no necesitan fibrina para actuar, ya que activan la fibrinólisis en el trombo y en el torrente circulatorio. Como RAM aumenta considerablemente el riesgo de hemorragias. Encontramos:

- Uroquinasa (UK): modifica al plasminógeno y lo convierte en plasmina.
- Estreptoquinasa (SK): se une al plasminógeno y lo convierte en plasmina. Como dato interesante, la SK se obtiene a partir de cultivos de estreptococos β -hemolíticos.

2. Trombolíticos fibrino-específicos: solo activan la fibrinólisis donde existe la presencia de un trombo.

Podemos encontrar diversos tipos:

- rt-PA o alteplasa: factor tisular activador de plasminógeno recombinante. Es el representante de este grupo farmacológico.
- TNK-tPA o tenecteplasa: se trata de una modificación del tPA, lo cual hace que tenga más afinidad por la fibrina y más velocidad.
- rPA o reteplasa: se trata de una modificación del tPA, proporciona una vida media de mayor duración.
- nPA o lanoteplasa: también se trata de una modificación del tPA con mayor afinidad por la fibrina y mayor duración de vida media.
- Pro-UK o pro-uroquinasa: se trata de una proteína inactiva que tiene que convertirse en uroquinasa. Gran velocidad de actuación en presencia de fibrina.

● **Indicaciones:** SCA (Síndrome Coronario Agudo), ICTUS isquémico (jamás hemorrágico), EAP (Enfermedad Arterial Periférica) y TVP/EP (Trombosis Venosa Profunda/ Embolismo Pulmonar).

● **RAM:** Hemorragias. Por lo general, se produce un hematoma en el lugar de punción.

● **Vía de administración:** Vía parenteral y en un corto espacio de tiempo (si nos extendemos en el tiempo, el trombo se vuelve necrótico e irreversible).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	LUGAR DE ACCIÓN
APSAC	Complejo plasminógeno-estreptocinasa acilado (SK)	Plasminógeno
SK (Estreptocinasa)	Activa el plasminógeno para formar plasmina	Plasminógeno
Pro-UK (Prourocinasa)	Se convierte en urocincasa (UK) para activar el plasminógeno	Fibrina
UK (Urocinasa)	Activa directamente el plasminógeno	Plasminógeno
rtPA (Activador tisular del plasminógeno recombinante)	Activa el plasminógeno unido a fibrina	Fibrina
TNK-tPA (Tenecteplasa)	Variante de rtPA con mayor especificidad y vida media	Fibrina
R-PA (Retepplasa)	Variante de rtPA con mayor vida media	Fibrina
N-PA (Lanoteplasa)	Variante de rtPA con mayor estabilidad	Fibrina

2. Inhibidores del funcionalismo plaquetario: antiagregantes plaquetarios

Se trata de un grupo farmacológico que se encarga de inhibir la activación plaquetaria, de este modo no se desarrollaría la aparición del trombo, ya que las plaquetas constituyen el primer eslabón de la trombogénesis de origen arterial.

Los fármacos los clasificaremos según uso clínico y según mecanismo de acción.

En primer lugar, aparecen los fármacos de uso crónico. Como la gran mayoría de uso crónico, se administran por vía oral. Su principal objetivo es conseguir una profilaxis antitrombótica a largo plazo.

En segundo lugar, aparecen los fármacos de uso en situaciones agudas. Estos se administran por vía IV durante periodos cortos de tiempo. Se administra también en caso de angioplastia.

Por último, pueden aparecer otros fármacos que presentan capacidad antiplaquetaria, como puede ser la pentoxifilina.

Además, aparecen los fármacos inhibidores de la síntesis de tromboxano, el más empleado es el AAS. Su objetivo es inhibir la enzima COX, la cual es la responsable de la síntesis de tromboxano y de la síntesis de prostaciclina endotelial.

La dosis empleada como función antiagregante frente a SCA, ICTUS, etc., es de entre 100-200 mg/día (dosis baja). La dosis habitual para tratar enfermedades cardiovasculares sería 100 mg/ml; sin embargo, en su función antiinflamatoria, se administra en dosis de 500 mg/ml.

También aparece el fármaco denominado ditazol, se considera un fármaco ideal porque inhibe específicamente la síntesis de tromboxano y respeta la de prostaciclina. En cambio,

para obtener resultados clínicos se necesitan dosis más altas, a su vez las RAM son mayores y por ello su uso está bastante limitado.

- **RAM:** Hemorragia, hipersensibilidad, alteraciones gastrointestinales (gastrolesividad a dosis inflamatorias y en dosis bajas en pacientes con antecedentes de úlcus péptico).

Cuando un paciente ha sufrido un infarto y se le ha puesto un stent, debemos evitar que se produzca alguna alteración. Debido a esto, realizaremos una doble antiagregación: **aspirina y clopidogrel**.

Este tratamiento suele durar entre 6 meses y 1 año. Después de este tiempo, se utilizará solo la aspirina.

Clopidogrel

- **Mecanismo de acción:** Actúa sobre el receptor P2Y₁₂, haciendo que se bloquee el receptor para ADP. El receptor ADP ayuda a las plaquetas a que se agreguen. Por esto, al bloquearse este receptor se impide la agregación de plaquetas (impidiendo hiperagregabilidad).
- **Vía de administración:** VO.
- **RAM:** Hemorragia.
- **Consideraciones:** Al ser un pro-fármaco no se puede administrar con fármacos que inhiban el metabolismo (ejemplo: Omeprazol).

3. Inhibidores de la fase plasmática de la coagulación: anticoagulantes

Este grupo de fármacos es la base de prevención de la trombosis venosa.

La trombina es el factor previo a la activación de la fibrina, por ello existen fármacos que inhiben directamente a la trombina (inhibidores del factor IIa), como es el caso de la heparina, o fármacos que inhiben indirectamente la trombina, utilizando inhibidores endógenos de la misma.

El factor Xa adquiere gran importancia, ya que es considerado la entrada a la vía final de la coagulación. Por esta causa, aparecen inhibidores directos de dicho factor.

Nota importante: los anticoagulantes orales (ACO) actúan inhibiendo la síntesis hepática de determinados factores de coagulación. Por otra parte, la antitrombina III controla que no se produzca una excesiva coagulación, actuando sobre los puntos claves.

Se presentan dos grupos principales:

1. Heparinas

Se utiliza tanto como prevención y tratamiento. Actúa sobre antitrombina III.

- **Sódica:** Se administra por vía IV, a nivel hospitalario.
- **Bajo peso molecular/ fraccionada:** Tratamiento en casa. **Vía SC** (es normal la aparición de hematoma).

Uno de sus representantes es la Enoxaparina (35-50 mg/ml; es de peso molecular medio-bajo 4400 UI).

- **PE(ENA):** Se puede utilizar en embarazadas (único anticoagulante que se puede).
- **RAM:**
 - Hemorragias.
 - Trombocitopenia, pueden aparecer en tratamientos de larga duración. Si ocurre, se debe retirar el tratamiento.
 - Osteoporosis.
 - Necrosis dérmica.
- **Indicaciones:**
 - Prevención TVP/EP: puede ser usado como prevención y tratamiento.
 - Profilaxis en SCA: después de un infarto, doble agregación. Durante la hospitalización también se administra heparina para disminuir la coagulación.
 - CID (coagulación intravascular diseminada): Se intenta frenar esa coagulación antes de que ocurra.
 - Diálisis: Se administra la heparina a la máquina de diálisis.
- **Consideraciones:** Presenta menor riesgo de sangrado y de este grupo son los fármacos de primera elección (excepto en valvulopatías y arritmias).

2. Anticoagulantes orales (ACO)

- **Mecanismo de acción:** No inhiben factores de la coagulación previamente activados, sino que inhiben su síntesis hepática, interfiriendo en las 2 enzimas responsables de la síntesis de vitamina K. Por ello, pueden recibir el nombre de antivitaminas K.

Nota importante: *Los factores II, VII, IX y X son los factores dependientes de vitamina K.*

- **Clasificación:** acenocumarol (Sintrom), el cual es el más utilizado, y warfarina sódica.
- **Indicaciones:** Aparecen múltiples, entre las que destacamos la prevención de la ETEV cuando ya ha tenido lugar un evento trombotico de tipo venoso. Cabe destacar que, al iniciar un tratamiento con ACO, no se retirará de inmediato la heparina si el paciente la consume, ya que los ACO tardan una semana en llegar a su efecto máximo. Por lo tanto, en esa primera semana se irá regulando la dosis de heparina. Por otra parte, se administra en procesos que presenten una alta probabilidad de embolización, como puede ser la FA (fibrilación auricular) o el SCA (síndrome coronario agudo).

En último lugar, se administra de forma obligatoria en personas que hayan sufrido un recambio valvular cardíaco.

- **Vía de administración:** VO
- **RAM:** Hemorragia. Debido a su gran afinidad por las proteínas plasmáticas y a su estrecho margen terapéutico.
- **PE(ENA):** Contraindicado en embarazadas, ya que es teratogénico.
- **Consideraciones:** Control mediante INR (normal = 1). Para pacientes que usan este fármaco, el INR debe ser entre 2 y 4 para que sea eficaz. Además, otros fármacos, el alcohol y la dieta condicionan la eficacia del acenocumarol. Un antídoto del Sintrom sería administrar vitamina K.

Ampliación de conocimiento

Inhibidores directos de la trombina o del factor Xa

Este grupo lo usaremos en casos muy concretos cuando deseemos reducir el riesgo de sangrado de forma directa, por ejemplo en el caso de un paciente con fibrilación auricular que no tenga prótesis valvular.

Sin embargo, cuando tenemos a un paciente con disminución de su movilidad donde el riesgo de trombosis está presente, es ampliamente recomendable la administración de un anticoagulante indirecto (heparina de bajo peso molecular). Ya que la heparina de bajo peso molecular ha demostrado ser de elección tanto como prevención como tto, incluso para un tromboembolismo pulmonar nos sirve.

- **Clasificación:**
 - **Anti-Xa:** Rivaroxabán y apixabán.
 - **Anti-IIa:** Dabigatrán, hirudina, bivalirudina, megalatran, ximelagatran y argatrobán.
- **Farmacocinética:** Administración por vía oral, se metaboliza por vía CYP y lo expulsa la glicoproteína P, tiene posibles interacciones.
- **Indicaciones:**
 - Prevención de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla o de cadera programadas.
 - Prevención de la TVP y la EP recidivantes.

- Prevención de la embolia sistémica o cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

FASE	ELEMENTOS CLAVE	DESCRIPCIÓN
Inicio	FT (Factor tisular), VIIa	Activa la vía extrínseca, iniciando la cascada.
Propagación	IX, IXa, VIII, VIIIa, X, Xa, Ca ⁺⁺ , PLP	Amplifica la respuesta, activando más factores de coagulación.
Consolidación	Xa, Va, II (protrombina), IIa (trombina)	La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formando el coágulo.
Estabilización	I (fibrinógeno), la (fibrina), XIII, XIIIa	La fibrina se polimeriza y el factor XIII estabiliza la

(Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2019), (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2014), (Hernández Pérez y Castañeda Suardíaz, 2024), (Katzung y Trevor, 2019), (Lorenzo Fernández *et al.*, 2022), (Rang *et al.*, 2020), (Servicio Andaluz de Salud, 2023), (Whalen, Finkel y Panavelil, 2019).

Glosario

Concepto	Abreviatura
Fármaco	<i>F</i>
Beneficio	<i>B</i>
Preventivo	<i>P</i>
Receptor	<i>R</i>
Farmacodinámica	<i>FD</i>
Concentración efecto	<i>C.ef</i>
Centro de información de medicamentos autorizados	<i>CIMA</i>
Agencia Española del Medicamento	<i>AEMPS</i>
Grandes beneficios frente a riesgos bajos	<i>B/r</i>
Citocromo P450	<i>CPY 450//Cit-450</i>
Concentración máxima	C_{max}
Tiempo máximo	T_{max}
Concentración mínima efectiva	<i>CME</i>
Área bajo la curva	<i>ABC</i>
Volumen de distribución	V_d
Semivida de eliminación	$t_{1/2}$
Rango terapéutico	R_t
½ de Concentración máxima	C_{50}
½ del Efecto máximo	E_{50}
Concentración mínima tóxica	<i>CMT</i>
Fármaco libre	<i>F-L</i>
Fármaco asociado a proteína	<i>F-Pp</i>

Reacciones adversas medicamentosas	<i>RAM</i>
Efecto de Primer Paso Hepático	<i>EPH</i>
Concentración plasmática	<i>Cp</i>
Población especial (embarazadas, niños y ancianos)	<i>PE(ENA)</i>
Oral/parenteral	<i>O/P</i>
Hospitalario (ámbito)	<i>h+</i>
Intramuscular	<i>IM</i>
Intravenoso/a	<i>IV</i>
Subcutánea	<i>SC</i>
Transdermico	<i>TD</i>
Infección del tracto urinario	<i>ITU</i>
Infección respiratoria	<i>IR</i>
Tratamiento empírico	<i>EMP</i>
Tratamiento etiológico	<i>ET</i>
Otorrinolaringología	<i>ORL</i>
Fosfolipasa A2	<i>FA2</i>
Ácido araquidónico	<i>AA</i>
Ciclooxigenasa	<i>COX</i>
Lipoxigenasa	<i>LOX</i>
Prostaglandinas	<i>PG (PGE2: tipo de PG)</i>
Antiinflamatorios no esteroideos	<i>AINE</i>
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	<i>AAS</i>
Fármaco antiepiléptico	<i>FAE</i>
Fármaco antiparkinsoniano	<i>FAP</i>
Dosis equianalgésica de morfina	<i>DEM</i>
Noradrenalina	<i>NA</i>
Serotonina	<i>5-HT</i>

Receptor de serotonina	<i>5-HT1A</i>
Recaptadores de serotonina	<i>SERT</i>
Recaptadores de noradrenalina	<i>NET</i>
Neurotransmisor	<i>NT</i>
Monoaminoxidasa	<i>MAO</i>
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	<i>ISRS</i>
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	<i>ISRN</i>
Inhibidores de la enzima monoaminoxidasa	<i>IMAO</i>
Antagonistas de la serotonina e inhibidores de recaptación de serotonina	<i>ASIR</i>
Antidepresivos tricíclicos	<i>ADT</i>
Trastornos de la conducta alimentaria	<i>TCA</i>
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	<i>TDAH</i>
Trastorno obsesivo compulsivo	<i>TOC</i>
Hipertensión arterial	<i>HTA</i>
Prolactinemia	<i>PRL</i>
Ácido clorhídrico	<i>HCL</i>
Helicobacter Pylori	<i>HP</i>
Barrera hematoencefálica	<i>BHE</i>
Gastroduodenal	<i>G-D</i>
Gastroesofágico	<i>G-E</i>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<i>EPOC</i>
Adenosin Monofosfato (cíclico)	<i>AMP(c)</i>
Guanosin Monofosfato (cíclico)	<i>GMP(c)</i>
Diabetes Mellitus	<i>DM</i>

Hormona del crecimiento	<i>GH</i>
Índice cintura-cadera	<i>ICC</i>
Sulfonilureas	<i>SU</i>
Índice de masa corporal	<i>IMC</i>
Frecuencia cardiaca	<i>FC</i>
Triglicéridos	<i>TGC</i>

Bibliografía

Nota: La información también ha sido proporcionada a través de clases magistrales y seminarios.

1. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. (2019). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13ª ed). McGraw-Hill. ISBN: 978-1-25-958473-2.
2. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. (2014). *Farmacología Humana* (6ª ed). Elsevier. ISBN: 978-84-458-2316-3.
3. García, F., Grosso, C., & Cinqui, G. (2021). *Coorticoesteroides - Actualización*. Boletín Centro de Información sobre Medicamentos (CIME) [Internet], 47, 1–15.
<https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/octubre21.pdf>
4. Grupo de Estudio de ITS (GEITS), Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA), & Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP). (2024). *Documento de consenso sobre el diagnóstico y manejo de las infecciones de transmisión sexual en adultos* [Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/seimc-dc-2024-Documento-ITS-geits-gesida-gehep.pdf>
5. Guerra de Hoyos, J. A., & Sanz Amores, R. (Coords.). (2010). *Uso seguro de opioides en pacientes en situación terminal: guía de práctica clínica* [Internet]. Consejería de Salud.
https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af19569bb50c_gpc_opioides_terminales.pdf
6. Hernández Pérez M, Castañeda Suardíaz JG, editores. Castells-Hernández. (2024). *Farmacología en enfermería* (4ª ed). Elsevier. ISBN: 978-84-1382-464-2.
7. Junta de Andalucía, Servicio Andaluz de Salud. (2022, marzo 25). *Antidepresivos: Selección y deprescripción* [Internet]. Servicio Andaluz de Salud.
https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sin_cfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2022/Antidepresivos_Definitivo_25-03-2022.pdf
8. Katzung BG, Trevor AJ. (2019). *Farmacología básica y clínica* (14ª ed). McGraw-Hill. ISBN: 978-1-26-045231-3.
9. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A, Velázquez, editores. (2022). *Farmacología Básica y Clínica* (19ª ed). Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-84-1106-058-5.
10. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). (s.f.). Resistenciaantibioticos.es. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/guias/humana>
11. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. (2020). *Farmacología* (9ª ed). Elsevier. ISBN: 978-84-1323-919-4.

12. Regueras, E., Velázquez, I., & Torres, L. M. (2024, abril 16). *Actualización en farmacología de los antiinflamatorios no esteroideos: actualización*. Multidisciplinary Pain Journal (MPJ) [Internet], 4, 36–58.
<https://www.mpainjournal.com/actualizacion-en-farmacologia-de-los-antiinflamatorios-no-esteroideos-actualizacion1192>. <https://doi.org/10.20986/mpj.2024.1059/2023>
13. Serra, J., Mascort-Roca, J., Marzo-Castillejo, M., et al. (2017). *Guía de práctica clínica sobre el manejo del estreñimiento crónico en el paciente adulto. Parte 1: Definición, etiología y manifestaciones clínicas*. Gastroenterología y Hepatología [Internet], 40(3), 132–141.
<https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570516300036>
14. Serra, J., Mascort-Roca, J., Marzo-Castillejo, M., et al. (2017). *Guía de práctica clínica sobre el manejo del estreñimiento crónico en el paciente adulto. Parte 2: Diagnóstico y tratamiento*. Gastroenterología y Hepatología [Internet], 40(4), 303–316.
<https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570516300048>
15. Socidrogalcohol. (2019, diciembre). *Guía consenso para el buen uso de las benzodiazepinas (2ª ed.)* [Internet]. Socidrogalcohol.
https://socidrogalcohol.org/wp-content/uploads/2021/04/GUIA_Buen_Uso_Benzodiazepinas_Digital.pdf
16. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2021). *Guía española de la EPOC (GesEPOC)* [Internet]. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. <https://gesepocsepar.com/#contenido>
17. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2024). GEMA 5.4. *La nueva guía española para el manejo del asma* [Internet]. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. <https://www.separ.es/gema-53-asma>
18. Servicio Andaluz de Salud. (2023, abril 14). *Guía farmacoterapéutica de atención primaria al día* [Internet]. Servicio Andaluz de Salud.
https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sin_cfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2023/gftapd_14_04_2023_vinculada_0.pdf
19. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. (2019). *Farmacología ilustrada de Lippincott (7ª ed)*. Wolters Kluwer. ISBN: 978-84-17220-94-0.