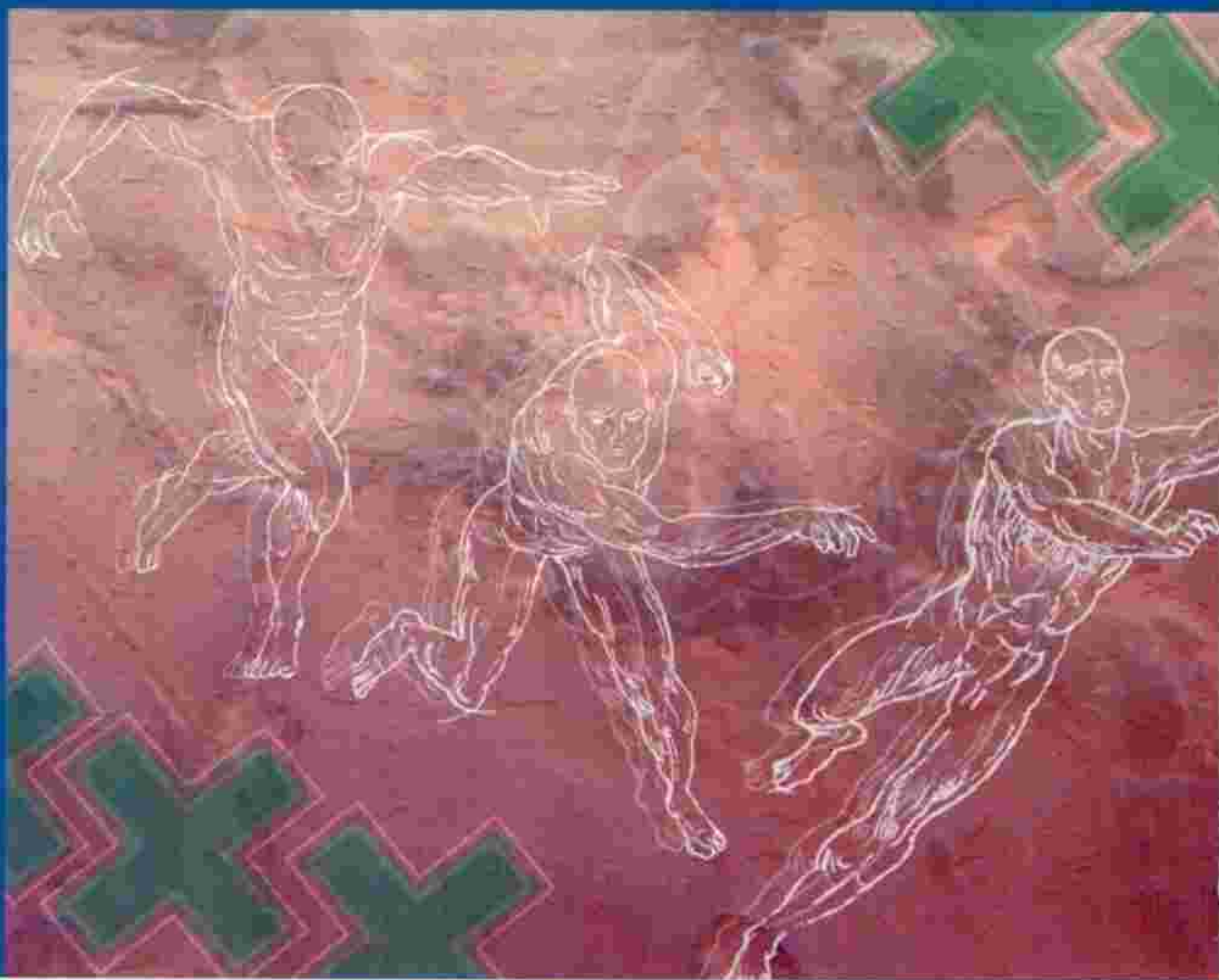


Betés • Duran • Mestres • Nogués

Farmacología para Fisioterapeutas



COLECCIÓN
PANAMERICANA
DE FISIOTERAPIA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

Catalogación en Publicación de la Biblioteca Nacional

Farmacología para fisioterapeutas/ Màrius Duran Hortolà ... [et al.]. —Buenos Aires ; Madrid: Médica Panamericana [2008]

XXII, 302 p.: il. col.; 24 cm. —(Colección Panamericana de fisioterapia)

Incluye referencias bibliográficas e índice

ISBN 978-84-9835-174-3

1. Farmacología. I. Duran Hortolà, Màrius. II. Serie

615.015

La Medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o cambios en las ciencias médicas, ni los autores, ni la editorial, o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Los Editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los titulares del copyright del material fuente utilizado por el autor. Si por error u omisión se ha citado algún titular, se subsanará con la próxima reimpresión.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2145 (C 1122 AAG) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214

e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A N° 69-19 - Santa Fe de Bogotá DC - Colombia

Tel: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019

e-mail: info@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Alberto Alcocer, 24 - 6.º piso - 28036 Madrid, España

Tel: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 1317805

e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Hegel 141, 2.º piso, Colonia Chapultepec Morales

Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México DF., México

Tel: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / Fax: (52-55) 2624-2827

e-mail: info@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA

Edificio Plat, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C

Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,

Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital - Venezuela

Tel: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666

Fax: (58-212) 793-5885

e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-9835-174-3



Colección Panamericana de Fisioterapia

Dirigida por María Torres Lacomba

Profesora Titular, Departamento de Fisioterapia, Universidad de Alcalá, Madrid

Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2008, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.

Alberto Alcocer, 24 - 28036 Madrid

Depósito Legal: M-43814-2008

Impreso en España

Copyrighted material

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1

Introducción a la farmacología. Conceptos generales 1

Concepto de farmacología	1
Farmacología y terapéutica	1
Conceptos de la farmacología aplicados a los medicamentos	2
Características del medicamento ideal	3
Nomenclatura de los medicamentos	4
Medicamentos genéricos	4
Principio activo y excipiente	4
Formas farmacéuticas	4
El manual de farmacología	5
Legislación	5

CAPÍTULO 2

Farmacocinética 7

Introducción	7
Conceptos de farmacocinética	7
Vías de administración y formas farmacéuticas	8
Vía oral	8
Vía parenteral	9
Vía tópica-cutánea-dérmica	10
Vía mucosal	10
Procesos farmacocinéticos: Sistema LADME	11
Absorción	12
Distribución	13
Metabolismo	13
Excreción	14
Curvas de niveles plasmáticos y principales parámetros farmacocinéticos	15
Biodisponibilidad	17
Volumen aparente de distribución	18

Aclaramiento	19
Semivida de eliminación	19
Consideraciones en fisioterapia	20

CAPÍTULO 3

Farmacodinamia	23
-----------------------------	-----------

Definición	23
Mecanismos de acción	23
Representación gráfica de la relación entre dosis de fármaco y respuesta	24
Curva dosis-respuesta	24
Curva logarítmica dosis-respuesta	25
Otros conceptos que describen la acción de los fármacos	25
Eficacia y potencia	25
Margen terapéutico	26
Acción reversible/irreversible	26
Afinidad y actividad intrínseca	27

CAPÍTULO 4

Reacciones adversas a los fármacos	29
---	-----------

Introducción	29
Toxicidad y efectos adversos	29
Relación toxicidad-eficacia	31
Reacciones adversas	32
Clasificación de las reacciones adversas	34
Reacciones adversas dependientes de las propiedades intrínsecas del fármaco	34
Reacciones adversas por sobredosificación	34
Reacciones adversas de tipo colateral	35
Reacciones adversas de tipo secundario	35
Reacciones adversas que no dependen de las propiedades intrínsecas del fármaco	35
Reacciones adversas por idiosincrasia	36
Reacciones de tipo alérgico	36
Tolerancia y dependencia	37
Causas farmacocinéticas de la tolerancia	38
Causas farmacodinámicas de la tolerancia	38
Dependencia	38
Farmacovigilancia	40
Notificación voluntaria de las reacciones adversas	41
Consideraciones en fisioterapia	41

CAPÍTULO 5**Interacciones farmacológicas** 43**Introducción** 43**Tipos de interacciones farmacológicas** 44**Interacciones farmacocinéticas** 44

Interacciones en la absorción 44

Interacciones en la distribución 46

Interacciones en el metabolismo 47

Interacciones en la excreción 47

Interacciones farmacodinámicas 49

Interacciones agonistas 49

Interacciones antagonistas 49

Factores que alteran el efecto terapéutico 49

Factores patológicos que alteran el efecto terapéutico ... 50

 Alteración del efecto farmacológico debidas a
 tratamientos fisioterapéuticos 50**Consideraciones en fisioterapia** 51**CAPÍTULO 6****Farmacología del sistema nervioso autónomo** 53**Introducción** 53

Sistema nervioso autónomo parasimpático 53

Sistema nervioso autónomo simpático 54

Fármacos del sistema nervioso autónomo parasimpático 55

Parasimpaticomiméticos o colinérgicos 55

Parasimpaticolíticos o anticolinérgicos 56

Fármacos del sistema nervioso autónomo simpático 56

Simpaticomiméticos o adrenérgicos 56

Simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos 58

Consideraciones en Fisioterapia 59**CAPÍTULO 7****Farmacología de la musculatura esquelética** 61**Relajantes musculares** 61

Introducción 61

 Relajantes musculares que actúan a nivel
 del sistema nervioso central 62 Relajantes musculares que actúan a nivel
 del sistema nervioso periférico 65

Tratamiento de los espasmos musculares	67
Consideraciones en fisioterapia.	68

CAPÍTULO 8

Farmacología del sistema nervioso central	71
--	----

Fármacos antiparkinsonianos	71
Fármacos en la enfermedad de Alzheimer	73
Fármacos en la esclerosis lateral amiotrófica	74
Fármacos anticoréicos	74
Farmacología de los balismos	75
Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes	75
Psicofármacos	77
Ansiolíticos e hipnóticos	78
Antidepresivos y normotímicos	79
Antipsicóticos	80
Consideraciones en Fisioterapia	81
Fármacos antiparkinsonianos	81
Fármacos en la enfermedad de Alzheimer	81
Fármacos en la esclerosis lateral amiotrófica	82
Fármacos ansiolíticos	82
Antidepresivos y normotímicos	82
Antipsicóticos	83

CAPÍTULO 9

Farmacología del dolor	85
-------------------------------------	----

Introducción	85
Analgésicos	85
Clasificación	86
Analgésicos opioides	86
Antagonistas puros de los opioides	90
Antiinflamatorios no esteroideos	90
Introducción	90
Clasificación de los AINE	90
Mecanismos de acción	90
Indicaciones	91
Efectos adversos	92
Interacciones medicamentosas	92
Salicilatos	92
Anestésicos locales	95
Técnicas anestésicas y fármacos empleados	97
Consideraciones en fisioterapia	98

Opioides	98
AINE	99
Anestésicos locales	99

CAPÍTULO 10

Farmacología del sistema cardiovascular 101

Hipertensión arterial	101
Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial ...	102
Insuficiencia cardíaca congestiva	103
Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca ..	104
Angina de pecho	105
Fármacos para el tratamiento de la angina de pecho	105
Arritmias cardíacas	106
Fármacos antiarrítmicos	106
Elección del tratamiento	107
Infarto de miocardio	107
Fármacos utilizados en el tratamiento	
del infarto agudo de miocardio	107
Tratamiento en el post-infarto	108
Consideraciones en fisioterapia	108

CAPÍTULO 11

Farmacología del sistema sanguíneo 111

Introducción	111
Fisiopatología	111
Trastornos de la hemostasia	111
Anemia	113
Anticoagulantes	113
Anticoagulantes parenterales	113
Antivaricosos tópicos	115
Antiagregantes plaquetarios	115
Inhibidores de la función del TXA ₂	116
Inhibidores de la función del ADP	117
Inhibidores de la función de la glucoproteína IIb/IIIa	117
Análogos de PGI ₂	117
Trombolíticos	117
Trombolíticos inespecíficos o fibrinolíticos	118
Trombolíticos específicos	118
Antianémicos	118
Hierro	118
Vitamina B ₁₂	119
Ácido fólico	119
Eritropoyetina y factores de crecimiento de colonias	
de células sanguíneas	120

Consideraciones en fisioterapia	121
---------------------------------------	-----

CAPÍTULO 12

Farmacología del aparato respiratorio	123
--	-----

Introducción	123
Clasificación de los grupos farmacológicos	123
Broncodilatadores	124
Agonistas β -adrenérgicos	124
Bloqueantes muscarínicos	127
Inhibidores de la fosfodiesterasa. Metilxantinas	128
Antiinflamatorios	129
Glucocorticoides	130
Antagonistas de los leucotrienos	132
Cromoglicato sódico y nedocromil	133
Antitusígenos	133
Expectorantes y mucolíticos	134
Consideraciones en fisioterapia	135
Sistemas de administración de fármacos por vía inhalatoria	135

CAPÍTULO 13

Farmacología del aparato digestivo	137
---	-----

Introducción	137
Antiulcerosos	137
Fármacos antiácidos	138
Antihistamínicos	139
Inhibidores de la bomba de protones	140
Sucralfato	140
Sales de bismuto	141
Misoprostol	141
Acexamato de zinc	141
Eradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	141
Gastropatía por AINE	142
Antieméticos	143
Antidopaminérgicos	143
Antiserotoninérgicos	144
Anticinetósicos	144
Laxantes	144
Formadores de masa	144
Lubrificantes	145
Osmóticos	145
Estimulantes	145

Antidiarreicos	146
Inhibidores de la motilidad	146
Sulfasalazina	147
Consideraciones en fisioterapia	147

CAPÍTULO 14

Farmacología del sistema endocrino (corticoides e insulina) 149

Introducción	149
Adrenocorticoides	150
Glucocorticoides	152
Fármacos reguladores de la glucemia	155
Diabetes mellitus	156
Insulina	156
Antidiabéticos orales	158
Efectos adversos y complicaciones de la diabetes mellitus	161
Prevención de la diabetes mellitus	161
Consideraciones en fisioterapia	162
Pacientes con glucocorticoides	162
Pacientes diabéticos	162

CAPÍTULO 15

Farmacología del hueso y las articulaciones

Osteoporosis	165
Tratamiento farmacológico	165
Artritis reumatoide	168
Tratamiento farmacológico	168
Artrosis	173
Tratamiento farmacológico	173
Consideraciones en fisioterapia	174

CAPÍTULO 16

Fármacos y deporte

Generalidades	177
Uso terapéutico	177
Recuperación de lesiones	178
Sustancias recreativas con acciones farmacológicas	178
Sustancias que mejoran el rendimiento deportivo	178
Modificaciones farmacocinéticas debidas al ejercicio	178
Modificaciones de la absorción	179
Modificaciones de la distribución	179
Modificaciones del metabolismo	180
Modificaciones en la eliminación	180

Dopaje: definición y reseña histórica	181
Breve historia del dopaje	182
Legislación	183
Métodos de control del dopaje	185
Prevención	185
Control	185
Consideraciones en fisioterapia	187

CAPÍTULO 17

Sustancias que modifican el rendimiento deportivo

Introducción	189
Clasificación de sustancias y métodos prohibidos por la AMA	190
Sustancias estimulantes	190
Cannabinoides	191
Esteroides anabolizantes	192
Hormonas y sustancias afines	194
Otras sustancias prohibidas	198
Sustancias prohibidas en ciertos deportes	199
Consideraciones en fisioterapia	200

CAPÍTULO 18

Quimioterapia antiinfecciosa y antineoplásica

Quimioterapia antiinfecciosa	203
Mecanismo de acción de los antibacterianos	205
Efectos tóxicos	205
Resistencia a los antibacterianos	205
Fármacos antibacterianos	207
Fármacos antifúngicos	212
Fármacos antivíricos	214
Antisépticos	215
Antineoplásicos	216
Características generales de los fármacos antineoplásicos (quimioterápicos)	217
Clasificación de los antineoplásicos	218
Efectos adversos de los antineoplásicos	220
Consideraciones en fisioterapia	220

CAPÍTULO 19

Homeopatía y fisioterapia

Introducción	223
Fundamentos: principio de similitud	223

Medicamento homeopático: elaboración, formas farmacéuticas y diluciones	224
Normas y consejos para la correcta administración	225
Terapéutica homeopática	226
Aparato locomotor	226
Aparato respiratorio	231
Sistema nervioso	232
Pre y post-operatorio	233
Embarazo y el parto	233
Consideraciones en fisioterapia	234

CAPÍTULO 20

Farmacología en masoterapia	237
--	------------

Introducción	237
Estructura y funciones de la piel	237
Absorción cutánea	239
Factores que modifican la absorción transcutánea de los fármacos	240
Preparados utilizados para la práctica de masajes	241
Trastornos susceptibles de tratamiento tópico con masajes	242
Procesos no traumáticos	242
Procesos traumáticos	242
Principios activos útiles en masoterapia	242
Tratamiento del dolor	243
Reabsorción de hematomas y edemas	245
Inhibición de la inflamación	245
Mejora del riego sanguíneo arterial y de la microcirculación de drenaje	245
Prevención o disolución de trombos	246
Estimular la regeneración de un tejido	246
Consideraciones en fisioterapia	246

CAPÍTULO 21

Vías frecuentes de administración de medicamentos en fisioterapia	249
--	------------

Introducción	249
Vía transdérmica	250
Factores que intervienen en la vía de absorción percutánea	251
Iontoforesis	252
Indicaciones	254
Ventajas y limitaciones	255
Variables de control	255

Mecanismos moleculares de transporte	256
Procedimiento general de aplicación	256
Electroporación	256
Sonoforesis	257
Indicaciones	258
Precauciones	258
Contraindicaciones	258
Variables de control	259
Mecanismos moleculares de transporte	259
Procedimiento general de aplicación	261
Consideraciones en fisioterapia	261
Antes de la aplicación	261
Durante el tratamiento	262
Después del tratamiento	262
 Casos clínicos	 263
 Preguntas de autoevaluación	 273
 Glosario	 289
 Índice analítico	 295



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Las terapéuticas *químicas* utilizan las sustancias químicas como tratamiento. En este apartado se incluyen la terapéutica farmacológica (los fármacos), la bromatológica (los alimentos) y la fitoterapia (las plantas).

Las terapéuticas *físicas* utilizan medios físicos como tratamiento. Son muy importantes para los fisioterapeutas. Incluyen la actividad física (ejercicio físico), el masaje, técnicas de rehabilitación física, las radiaciones (corriente eléctrica, ultrasonidos, radioterapia), acupuntura, etc.

La terapéutica *psicológica* utiliza técnicas basadas en la palabra y en la comunicación con el paciente (psicoterapia). Todo buen fisioterapeuta debe saber utilizar estas técnicas terapéuticas para potenciar la eficacia de su trabajo profesional.

■ CONCEPTOS DE LA FARMACOLOGÍA APLICADOS A LOS MEDICAMENTOS

Es preciso tener en cuenta los siguientes aspectos de los medicamentos (tabla 1.1)

1. **Origen.** Los medicamentos pueden ser: de origen natural (si se obtienen a partir de fuentes naturales (por ejemplo, la morfina), semisintéticos, si tienen una base natural y son modificados en el laboratorio, ó sintéticos, si son obtenidos íntegramente en el laboratorio, por rastreo farmacológico.
2. **Propiedades físico-químicas.** Entre las propiedades físicas, interesa principalmente la solubilidad. Los medicamentos liposolubles son, por lo general, más fácilmente absorbibles y difusibles que los hidrosolubles. La estructura química es muy importante, porque está íntimamente relacionada con la actividad farmacológica, de tal manera que pequeñas modificaciones de la fórmula química pueden provocar grandes cambios en el efecto farmacológico.

Tabla 1-1 Aspectos fundamentales de los medicamentos

1. Origen
 2. Propiedades físicas y químicas
 3. Mecanismo de acción
 4. Efectos farmacológicos
 5. Indicaciones terapéuticas
 6. Efectos adversos
 7. Farmacocinética
 8. Contraindicaciones
 9. Interacciones medicamentosas.
3. **Mecanismo de acción.** Es el conjunto de procesos bioquímicos y fisiológicos que explican cómo se produce la respuesta. Se puede estudiar a nivel fisiológico o bioquímico. Por ejemplo, el descenso de la presión arterial puede ser producido por disminución de la frecuencia cardíaca o por vasodilatación. A nivel bioquímico, puede ser explicado por el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona o por la inhibición de la entrada de los iones calcio en la célula.
4. **Efecto farmacológico.** Es la respuesta observable del medicamento (por ejemplo, el efecto relajante muscular). Se define por la naturaleza, la intensidad y la duración de la respuesta. El efecto farmacológico no sólo comprende el efecto terapéutico, sino también incluye los efectos adversos, que suelen acompañar a los efectos terapéuticos.
5. **Indicaciones terapéuticas.** Son las aplicaciones clínicas del fármaco, consecuencia del efecto farmacológico. Por ejemplo, los fármacos relajantes musculares pueden ser útiles en enfermedades que cursan con contracciones musculares intensas. Algunos medicamentos presentan varias indicaciones terapéuticas, debido a la multiplicidad de sus efectos farmacológicos.
6. **Efectos adversos.** El medicamento provoca con frecuencia efectos no desea-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

tración previa ó simultánea de otro medicamento.

7. **Ausencia de tolerancia y dependencia.** Por último, un medicamento ideal NO debe producir ni *tolerancia* (necesidad de aumentar progresivamente la dosis para mantener el efecto inicial), ni *dependencia* (compulsión a tomar un fármaco de forma repetida para evitar los efectos desagradables de la abstinencia).

■ NOMENCLATURA DE LOS MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden denominarse por el nombre *químico*, nombre *genérico* y nombre *comercial*. Lo vamos a explicar con un ejemplo clásico:

La *denominación química* es la descripción de la estructura química del principio activo. Por ejemplo, el *N-acetil-para-amino-fenol*.

El *nombre genérico* es la Denominación Común Internacional (DCI). El nombre genérico de la fórmula anterior es el *paracetamol*.

El *nombre comercial* es la marca con la que es registrada por los laboratorios farmacéuticos. Siguiendo con el mismo ejemplo, hay varios laboratorios que comercializan el paracetamol, por lo que existen varios nombres comerciales (Apiretal®, Febrectal®, Gelocatil® o Termalgin®). Como vemos, se suele escribir con el símbolo ®, que significa *marca registrada*. En Farmacología se utiliza preferentemente la DCI (2).

■ MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Existen medicamentos que tienen gran tradición en el mercado y ha sido demostrada su eficacia, por lo que se han vuelto medicamentos clásicos. Durante varios

años, los laboratorios obtienen una patente internacional que les da derecho exclusivo (es decir, sólo a ellos) a la comercialización de ese medicamento. Cuando la patente internacional caduca (aproximadamente entre los 8 y 15 años), el principio activo puede ser comercializado por otro laboratorio. Estos medicamentos suelen ser más baratos, ya que se ha amortizado gran parte del gasto correspondiente a la investigación del producto, con el consiguiente ahorro farmacéutico. En síntesis, las características más importantes de los medicamentos genéricos son (tabla 1.3):

- Son medicamentos de reconocida eficacia. Se consideran medicamentos suficientemente experimentados para ser considerados de referencia.
- Tienen la patente internacional caducada (llevan bastantes años comercializados).
- Son similares en la dosis, forma farmacéutica y en controles farmacocinéticos, es decir, son bioequivalentes a los medicamentos de referencia.
- Se denominan por la DCI (denominación común internacional) y en el envase, llevan las siglas EFG (especialidad farmacéutica genérica).
- Suelen ser más baratos.

■ PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTE

En el epígrafe anterior, se ha hablado de *principio activo* como algo distinto al

Tabla 1-3 Características de los medicamentos genéricos

1. Reconocida eficacia
2. Patente internacional caducada
3. Bioequivalente
4. Denominación común internacional (DCI)
5. Menor precio



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

de acción (farmacodinamia), originándose el efecto farmacológico. Se estudia, además los efectos indeseables de los fármacos y el concepto de interacción medicamentosa.

En la segunda parte se describen las características más importantes de los principales grupos farmacológicos para la práctica de la fisioterapia.

■ LEGISLACIÓN

Según establece la legislación española vigente (Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, en su artículo 7), las funciones de los fisioterapeutas consisten esencialmente en la *prestación de los cuidados propios de su disciplina, a través de tratamientos con medios y agentes físicos*. Algunos

aspectos concretos que regula esta Ley aparecen reflejados en la [tabla 1.4](#).

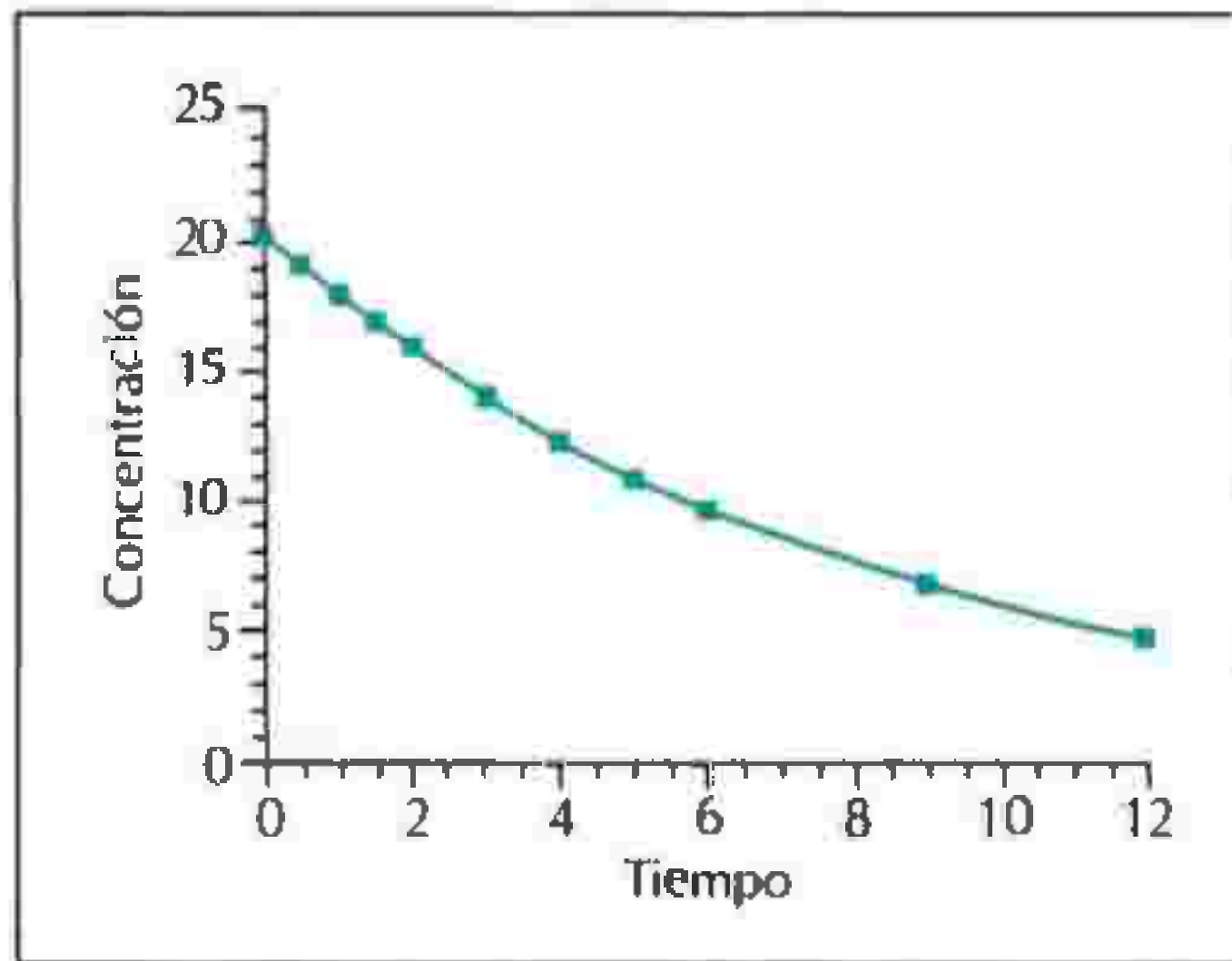
En todo caso, es conveniente que los fisioterapeutas conozcan los medicamentos que toman sus pacientes, porque muchos de ellos pueden interferir en su actividad profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J. y otros, eds. Farmacología humana, 4ª ed. Barcelona, Masson, 2003.
2. Castells S., Hernández M. y otros. Farmacología en Enfermería, 2ª ed. Elsevier, Madrid, 2007.
3. Goodman y Gilman, eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11ª ed. McGraw-Hill Interamericana, Colombia, 2007.
4. Velasco A. y otros, eds. Farmacología fundamental. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2003.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



▲ **Figura 2-1**

Curva de niveles plasmáticos de fármaco tras una administración intravenosa

fracción absorbida (y no su totalidad) podrá producir acción farmacológica (1).

■ VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y FORMAS FARMACÉUTICAS

La administración idónea de un medicamento pretende que el fármaco pueda llegar a la zona del organismo donde se requiere para ser activo, la biofase. En la mayoría de casos, este acceso no se produce de manera directa e instantánea sino que el fármaco presenta un tránsito específico por el organismo que tendrá implicaciones en cuanto a la intensidad y duración de la acción.

La eficacia terapéutica estará influida entonces por la vía de administración y por la formulación del fármaco.

Las vías de administración y las formas farmacéuticas están directamente relacionadas entre sí para conseguir la máxima eficacia de un medicamento. Las más frecuentes en la población son:

- Vía *oral*, con formas farmacéuticas sólidas (cápsulas, comprimidos,

dos, grageas) y líquidas (jarabes, elixires, suspensiones).

- Vía *parenteral* con formas líquidas (viales, ampollas).
- Vía *tópica* con formas semisólidas y semilíquidas.
- Vía *mucosal* : con sus diferentes variantes (bucal, oftálmica, nasal, pulmonar, rectal, vaginal).

En general, los fármacos pueden administrarse mediante dos rutas principales: a través del canal alimentario (administración enteral) que es el más natural, o bien por otras rutas (administración parenteral). Cada una de estas vías principales presenta ventajas o inconvenientes (2, 3, 4).

■ Vía oral

Implica la administración del medicamento por la boca y por tanto su deglución. Las formas orales pueden ser sólidas o líquidas. A través del esófago, el medicamento llega al estómago y desde allí pasa al intestino delgado donde la mayoría de fármacos inician su absorción sistémica. El tránsito comporta cambios grandes de pH que pueden influir en la disponibilidad del fármaco. Las principales limitaciones para esta vía son:

- Riesgo de inactivación del fármaco a lo largo del gradiente de pH existente, desde el pH ácido del estómago hasta un pH neutro en el intestino grueso,
- Aspectos organolépticos del medicamento que dificultan su utilización,
 - variabilidad del grado de absorción según la formulación,
 - la presencia de alimentos en el tubo digestivo, y
 - las características individuales.
- Requiere consciencia del individuo, no es utilizable en personas inconscientes.

Existen diferentes formas farmacéuticas que se administran por vía oral:

Preparados sólidos

Cápsulas. El medicamento está contenido dentro de una cubierta de gelatina que le protege y a la vez enmascara las características organolépticas (olor y sabor) desagradables.

Comprimidos. El medicamento y los excipientes se someten a un proceso de compresión que les da la forma. Existen muchos tipos diferentes, algunos están recubiertos por una película protectora que enmascara el mal sabor, otros presentan liberación sostenida y hacen que el medicamento se libere en el organismo lentamente, otros son efervescentes y se han de disolver en agua antes de tomarlos.

Grageas. El medicamento está envuelto en una cubierta dura o compacta, de azúcar, que lo protege.

Preparados líquidos

Jarabes. El principio activo está disuelto en una solución azucarada que enmascara el sabor y que, por su alto contenido en azúcar, genera un medio hipertónico que impide crezcan las bacterias. Muchos jarabes, debido a su poca estabilidad, se han de preparar inmediatamente antes de utilizarlos y, en algunos casos, se han de conservar en el frigorífico.

Elixires. La solución que acompaña al medicamento tiene un contenido variable en alcohol.

Suspensiones. Son preparaciones en las que el principio activo es insoluble en el líquido que lo contiene. Si se deja reposar, el polvo (el medicamento) se deposita en el fondo. Antes de una dosis se debe agitar vigorosamente hasta que se produzca un líquido turbio, no transparente. Siempre se han de agitar antes de tomar la dosis, para que el contenido sea el que le corresponde.

■ Vía parenteral

Significa la administración del medicamento por cualquier vía colateral al tubo digestivo, aunque clásicamente designa sólo la administración directa al torrente circulatorio perforando las estructuras cutáneas. Según el lugar donde se inyecta el medicamento, se diferencian administraciones (5):

- **Intravenosa o endovenosa** (i.v., e.v.), directamente dentro del torrente circulatorio venoso.
- **Intraarterial**, directamente dentro del torrente circulatorio arterial, se usa poco dada su complejidad, por ejemplo algunos antineoplásicos
- **Intradérmica**, directamente a la zona de transición dermoepidérmica
- **Subcutánea** (s.c.), inyectando el medicamento en el tejido conjuntivo
- **Intramuscular** (i.m.), en un músculo (glúteo habitualmente), la absorción es rápida por tratarse de una zona muy vascularizada.
- **Intracardiaca**, aplicación directa sobre el músculo cardíaco (el miocardio es la biofase), en situaciones de urgencia.
- **Intraarticular**, cuando se inyecta el fármaco directamente en una articulación.
- **Intratecal y epidural**, para acceder a determinadas zonas del sistema nervioso.

Entendiendo que la sangre permite distribuir el fármaco por todo el organismo para llegar a la biofase, la vía intravenosa es la vía de administración más deseable por su rapidez, a pesar de su invasividad. Las formulaciones para ser administradas por esta vía tienen las exigencias particulares de ser estériles, apirógenas y aceptablemente isotónicas. Por exclusión, toda vía de administración que no sea intravenosa se denomina extravasal o no endovenosa.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

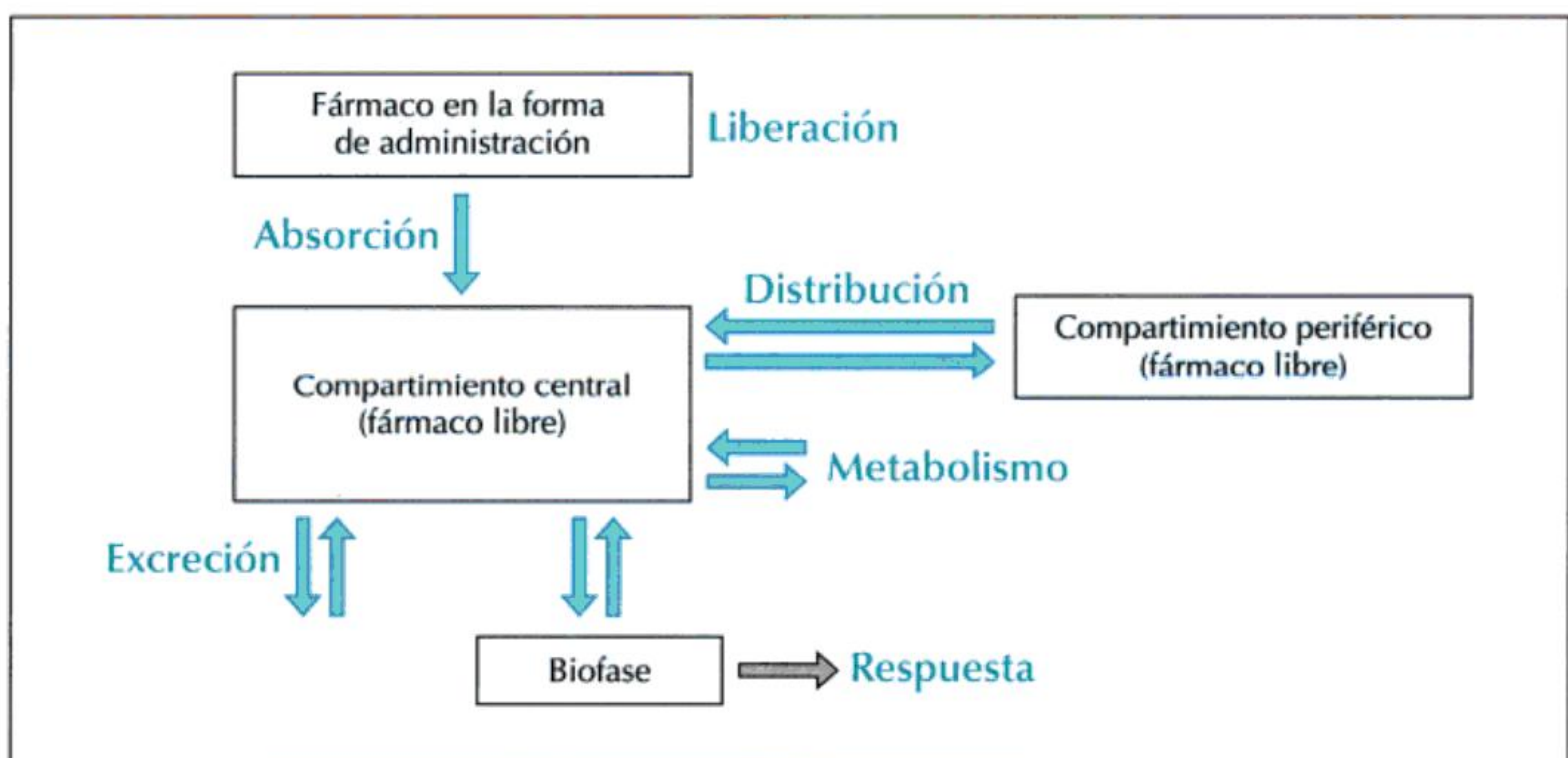
- **Rectal.** El medicamento se introduce en el organismo a través del orificio rectal. Los supositorios son una forma farmacéutica que consigue una distribución del medicamento a todo el organismo a través de su absorción rectal. Ya que se trata de una zona muy vascularizada. Esta vía es cada día menos utilizada ya que suele ser molesta para el paciente y además la absorción de los medicamentos suele ser imprevisible, en función de la parte del recto a la que haya llegado el supositorio. De todas maneras, es la vía mucosal más utilizada para tratamientos sistémicos. Por todo esto, se aplica como vía alternativa cuando el paciente no puede tomar la medicación por vía oral, a causa de la presencia de vómitos o bien por su corta edad (lactantes y niños). También existen supositorios con los que se pretende ejercer una acción local, como estimular la defecación.
- **Vaginal.** El medicamento se introduce en el organismo a través del canal vaginal. Se utiliza exclusivamente para tratamientos de acción local de infecciones o inflamaciones vaginales. Este

caso es algo diferente del resto de mucosas ya que la permeabilidad es algo menor y es un entorno de pH ácido.

■ PROCESOS FARMACOCINÉTICOS: SISTEMA LADME

Para comprender cómo evolucionan las curvas de niveles hemáticos se estudia el conjunto de procesos que tienen lugar desde que el medicamento se administra hasta que alcanza el lugar de acción o biofase. De forma general es razonable considerar que la concentración de fármaco en sangre (denominada habitualmente niveles plasmáticos del mismo) es un indicador aproximado de su presencia cuantitativa en la biofase donde debe ejercer su acción (una articulación, pulmones, corazón, ...), por este motivo la farmacología utiliza en su desarrollo conceptual las denominadas curvas de niveles plasmáticos.

Tal como se muestra en la [figura 2-2](#), cuando se administra un medicamento, el fármaco es liberado de la forma de dosifi-



▲ **Figura 2-2**

Etapas que sigue el fármaco en el proceso de incorporación al organismo para llegar a ejercer su acción terapéutica, profiláctica o de diagnóstico

cación, se disuelve en el lugar de la absorción y desde allí se absorbe y distribuye por el organismo accediendo a la biofase, donde se produce el efecto farmacológico. Simultáneamente, desde el primer momento en que el fármaco está en el organismo, es eliminado mediante procesos fisiológicos de metabolismo o excreción. El conocimiento de cada uno de estos procesos constituye la materia de la farmacocinética. Esta secuencia se designa convencionalmente bajo su acrónimo (LADME).

Tomando como ejemplo una administración oral, el fármaco debe disolverse para poder ser incorporado al organismo. Excepto en el caso de administrarse como una disolución, para cualquier forma agregada, por ejemplo un comprimido, la *liberación* (L) es el primer proceso que sufre el fármaco, es decir su separación del resto de componentes que constituyen la forma farmacéutica. Esta etapa finaliza siempre con la disolución del fármaco para que pueda ser absorbido.

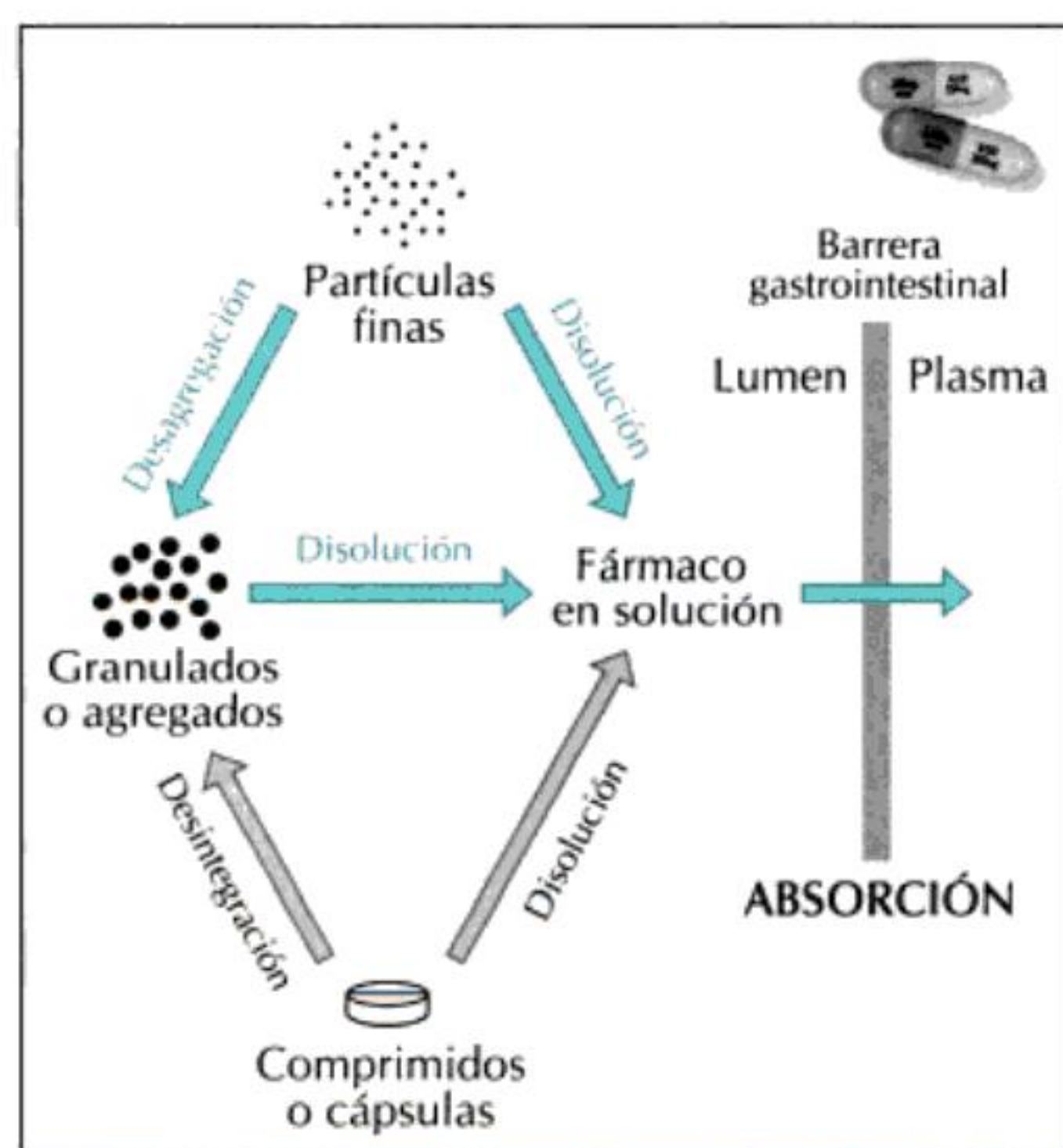


Figura 2-3

Para que un fármaco sea absorbido previamente debe disolverse

En el caso de un medicamento de aplicación tópica, el fármaco es simultáneamente cedido y disuelto en la piel o mucosa donde se ha aplicado por acción de la humedad transepidérmica (1, 4).

Absorción

Posteriormente tiene lugar la *absorción* (A), proceso mediante el que el fármaco accede a la circulación sistémica. En este proceso, el fármaco atraviesa las diferentes barreras fisiológicas que existen hasta llegar a la sangre, por ejemplo: pared intestinal, epitelio capilar intestinal, sistema porta, hígado y, finalmente, circulación general.

La vía de administración, determina la absorción del fármaco. Excepto en el caso de la vía intravenosa, en la que la dosis del fármaco va íntegra al torrente circulatorio (y por tanto no hay absorción), en las otras vías la absorción del fármaco nunca es completa.

Hay que tener en cuenta que muchos fármacos poco después de ser absorbidos por vía oral, son inactivados en parte por el hígado en el proceso denominado *metabolismo de primer paso*. En consecuencia la cantidad de fármaco que llegará inalterado a la circulación sistémica será inferior al administrado.

Todos los fármacos experimentan una absorción determinada para cada vía de administración (más adelante hablaremos de la biodisponibilidad), pero ésta está influenciada por muchos factores como la forma farmacéutica, la motilidad intestinal, la presencia o no de alimentos en el estómago, la edad, las patologías y el ejercicio (6, 7).

La absorción oral es variable dependiendo de factores fisicoquímicos propios de la sustancia (la solubilidad, el tamaño de partícula, grado de hidratación, si es una sal o éster etc., formulación del medicamento —comprimido, cápsula, ...— tipo y características de coadyuvantes o exci-

pientes, ...). También influyen variables fisiológicas (la microflora intestinal, enzimas luminarias, velocidad de vaciado gástrico, tiempo de tránsito intestinal, flujo sanguíneo hepático, etc...) Estos factores pueden verse afectados por el ejercicio físico que realice el paciente (7).

■ Distribución

Una vez las moléculas absorbidas de fármaco han llegado a la circulación sanguínea, tiene lugar la *distribución (D)* por el organismo de formas diferentes hasta alcanzar un estado de equilibrio dinámico entre concentraciones en las diferentes zonas del organismo:

- Disueltas en plasma (fármaco libre). Es la forma activa, ya que es la única que puede salir del torrente sanguíneo para acceder al lugar de acción.
- Fijadas a proteínas plasmáticas (fármaco ligado). La unión a proteínas (albúmina, beta-globulinas, alfa-glicoproteínas, ...) es reversible y la fracción del fármaco unida a ellas constituye un reservorio, liberándose a medida que va disminuyendo la fracción libre. Existen dos puntos de anclaje para los fármacos en la albúmina perfectamente delimitados.
- Incorporadas en el interior celular, acumuladas, por ejemplo, en hematíes.

El paso de fármaco de los capilares sanguíneos a los tejidos sólo se puede producir si el fármaco está libre, y en función de sus características fisicoquímicas, tamaño molecular o grado de unión a proteínas plasmáticas, siguiendo diferentes mecanismos:

- Difusión pasiva (simple), a favor de un gradiente de concentración a través de la membrana fosfolipídica.
- Transporte pasivo, en sus dos modalidades posibles, mediado por canales

(ionóforos) o por «carriers» transportadores. Procesos sin consumo de energía dado que tienen lugar a favor de gradiente de concentraciones.

- Transporte activo, mediado por transportadores que consumen energía dado que actúan contra gradiente de concentraciones.
- Filtración por entre los espacios intercelulares.
- Pinocitosis.

Esta distribución depende también de la resistencia fisiológica particular, que es mínima en los capilares hepáticos donde existe un gran intercambio, y máxima para acceder al sistema nervioso central (barrera hematoencefálica).

Los factores que pueden influir en la unión a proteínas plasmáticas:

- Hipoalbuminemia. En algunas patologías o en casos de desnutrición los niveles de albúmina en sangre son más bajos. Ello implicará que habrá más fármaco libre.
- El 3^{er} trimestre del embarazo, hay hipoalbuminemia, por aumento de la volemia.
- La insuficiencia renal.
- Fenómenos de saturación de los locus de fijación.
- El ejercicio físico (7).
- Interacciones entre fármacos. Cuando se toman más de un fármaco y todos se unen a proteínas plasmáticas, existe competencia entre ellos, y algunos son desplazados, quedando libres en el torrente circulatorio. Este aspecto se desarrollará con más profundidad en el capítulo 5.

■ Metabolismo

Desde que el fármaco está en el interior del organismo, se va distribuyendo y tiene

lugar también su **eliminación**, que puede ser por *metabolismo* (M) (biotransformación metabólica) y/o por *excreción* (E) (por orina o bilis). Estos dos procesos disminuyen la concentración de fármaco activo en el organismo y por tanto reducen la actividad farmacológica y duración del efecto:

Metabolismo: Transformación del fármaco, total o parcial, en otras sustancias por acción de enzimas (hepáticas, intestinales, etc.) que tienden a aumentar la polaridad para facilitar su eliminación. Desde un punto de vista cuantitativo la metabolización más importante tiene lugar principalmente en el hígado. Consta de dos fases: la denominada fase I *alteración de la estructura química*, en la que el fármaco es sometido entre otras a reacciones de oxidación, reducción y hidrólisis. Es importante citar la importancia del complejo multienzimático citocromo P450 que juega un papel fundamental en esta etapa. El resultado de esta etapa es un aumento en la polaridad del fármaco. A continuación interviene la denominada fase II *conjugación con diversos grupos polares* glucuronidación, sulfonación, acetilación, ... El resultado final de esta fase es garantizar un tamaño y polaridad de la estructura química que favorezca su salida del organismo (4). El patrón metabólico de las personas tiene que ver con su dotación genética (por ejemplo, existe una distribución bimodal de la población en cuanto a su capacidad acetiladora). La ciencia que estudia la influencia de la genética sobre el efecto de los fármacos se denomina farmacogenética.

Las patologías hepáticas comportan modificaciones en el metabolismo de los fármacos (cirrosis, insuficiencia hepática, ...). Generalmente se produce una reducción del metabolismo, que comporta un aumento en la duración y intensidad del efecto farmacológico.

Referente al metabolismo, hay dos fenómenos muy importantes que se comen-

tan más adelante, son la inducción y la inhibición enzimáticas.

Excreción

El fármaco y sus metabolitos se excretan a través de las vías fisiológicas que expulsan al exterior del organismo, líquidos y sustancias orgánicas. Las principales vías de eliminación son la renal y la biliar, pero también se eliminan fármacos por vía pulmonar, la saliva o el sudor (3).

La excreción renal incluye 3 etapas:

1. Filtración glomerular. En el glomérulo de la nefrona la sangre es filtrada junto con los fármacos o sus metabolitos, pasando componentes de ésta a formar parte de la orina.
2. Secreción tubular activa. Tiene lugar en túbulo proximal. En este caso el paso de fármaco se produce por difusión facilitada. Por tanto es necesario un transportador. Es un proceso saturable.
3. Reabsorción tubular pasiva. En los túbulos proximal y distal parte del fármaco puede ser reabsorbido y volver a circulación sistémica. El grado de reabsorción depende del pH de la orina y del carácter ácido o básico del fármaco.

La excreción total de fármaco denominado aclaramiento (clearance) será el balance global de todos los procesos anteriores (filtración + secreción activa – reabsorción pasiva).

Patologías como la insuficiencia renal influyen en gran manera en el grado de excreción de los fármacos. En estos casos la excreción disminuye proporcionalmente con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes se debe disminuir la dosis de fármaco administrado o la frecuencia de administración.

Finalmente, dado que en la mayoría de las situaciones existe una relación entre la

respuesta farmacológica y la concentración plasmática, algunos autores añaden al acrónimo (LADME) la R de *Respuesta*, ya que todos estos procesos son conducentes a la obtención de respuesta farmacológica. Este aspecto forma parte de la denominada Farmacodinamia.

El proceso farmacocinético, describe las etapas que sigue un fármaco en el organismo y viene descrito por el acrónimo LADME que significa:

- L, *Liberación*: el fármaco se dispone en las mejores condiciones para ser absorbido en el organismo. Habitualmente se considera que pertenece al proceso farmacéutico.
- A, *Absorción*: el fármaco pasa del medio externo al interior del organismo.
- D, *Distribución*: el fármaco se reparte por el organismo.
- M, *Metabolismo*: el fármaco sigue las rutas bioquímicas del organismo de acuerdo con su estructura química.
- E, *Excreción*: el fármaco una vez ha sido transformado es transportado al medio externo (orina, heces, aire exhalado, sudor, ...)

■ CURVAS DE NIVELES PLASMÁTICOS Y PRINCIPALES PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

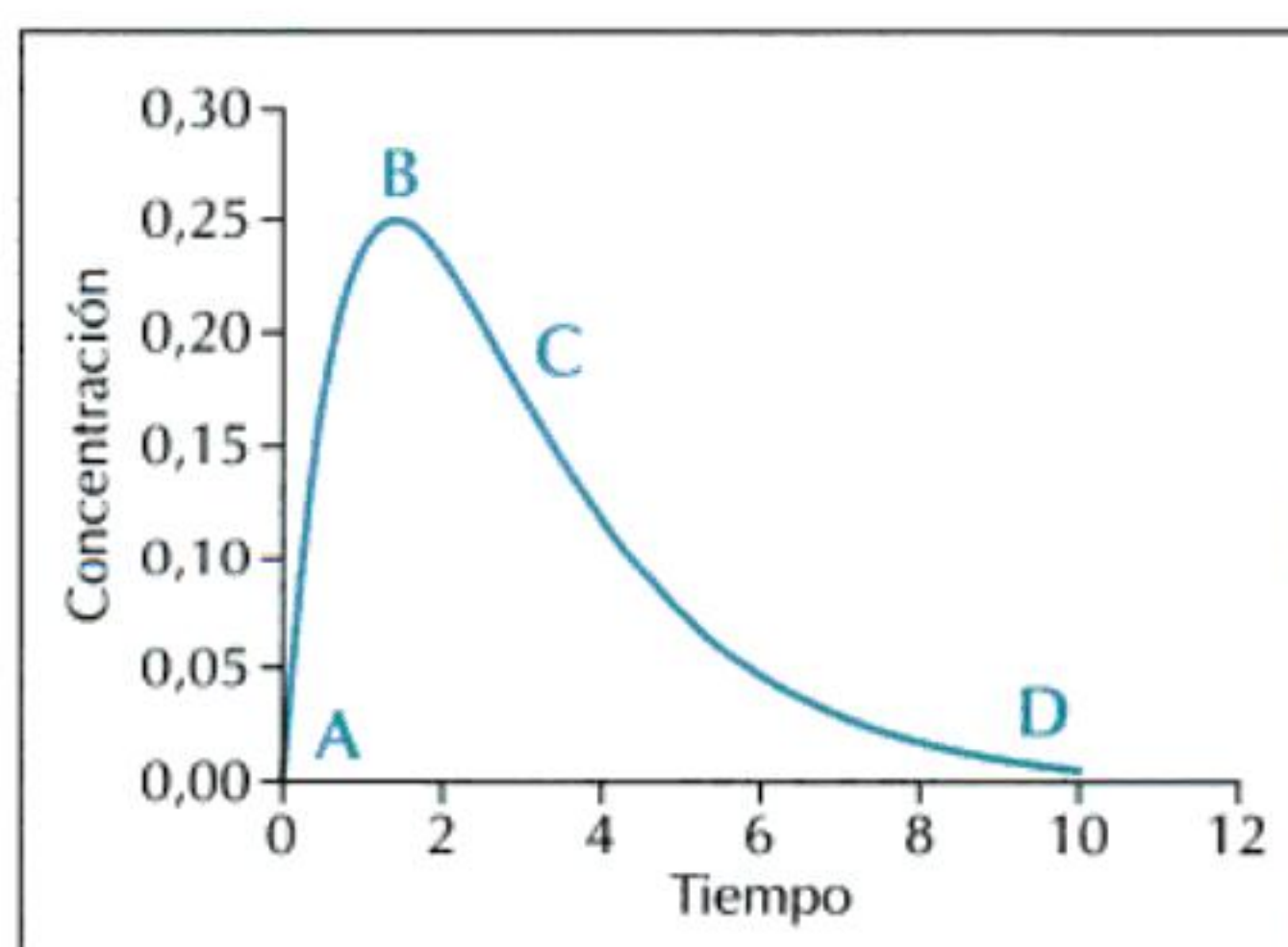
En los estudios de farmacocinética se pretende estimar parámetros cuantitativos que permitan obtener información acerca de los fenómenos implicados en los procesos de LADME. Estos parámetros se obtienen a partir de estudios «in vivo», que proporcionan las curvas de niveles de fármaco,

en sangre o en orina, frente al tiempo que nos describen la evolución temporal de la concentración del fármaco en el medio biológico considerado. Dado que se usan e interpretan curvas de niveles hemáticos de fármaco, casi siempre plasmáticos, es bueno conocer algunos ejemplos para familiarizarse con los tipos más usuales.

Por ejemplo, tras una administración intravenosa rápida (bolus) se obtienen curvas como las que se observan en la figura 2.1. Este modelo farmacocinético es el más sencillo y su representación describe la eliminación que sufre una dosis administrada directamente en sangre.

En cambio, tras la administración extravasal (no endovenosa), por ejemplo oral, pueden obtenerse curvas como las que se representan en la figura 2.4. En este caso, el perfil de niveles plasmáticos se explica como la resultante de un proceso de incorporación de fármaco, debida a la absorción, y de un proceso de eliminación. De la combinación de estos dos procesos, la resultante es la que se representa en la figura 2.4.

En todos estos ejemplos se observa que en general los niveles plasmáticos perdu-



▲ **Figura 2-4**

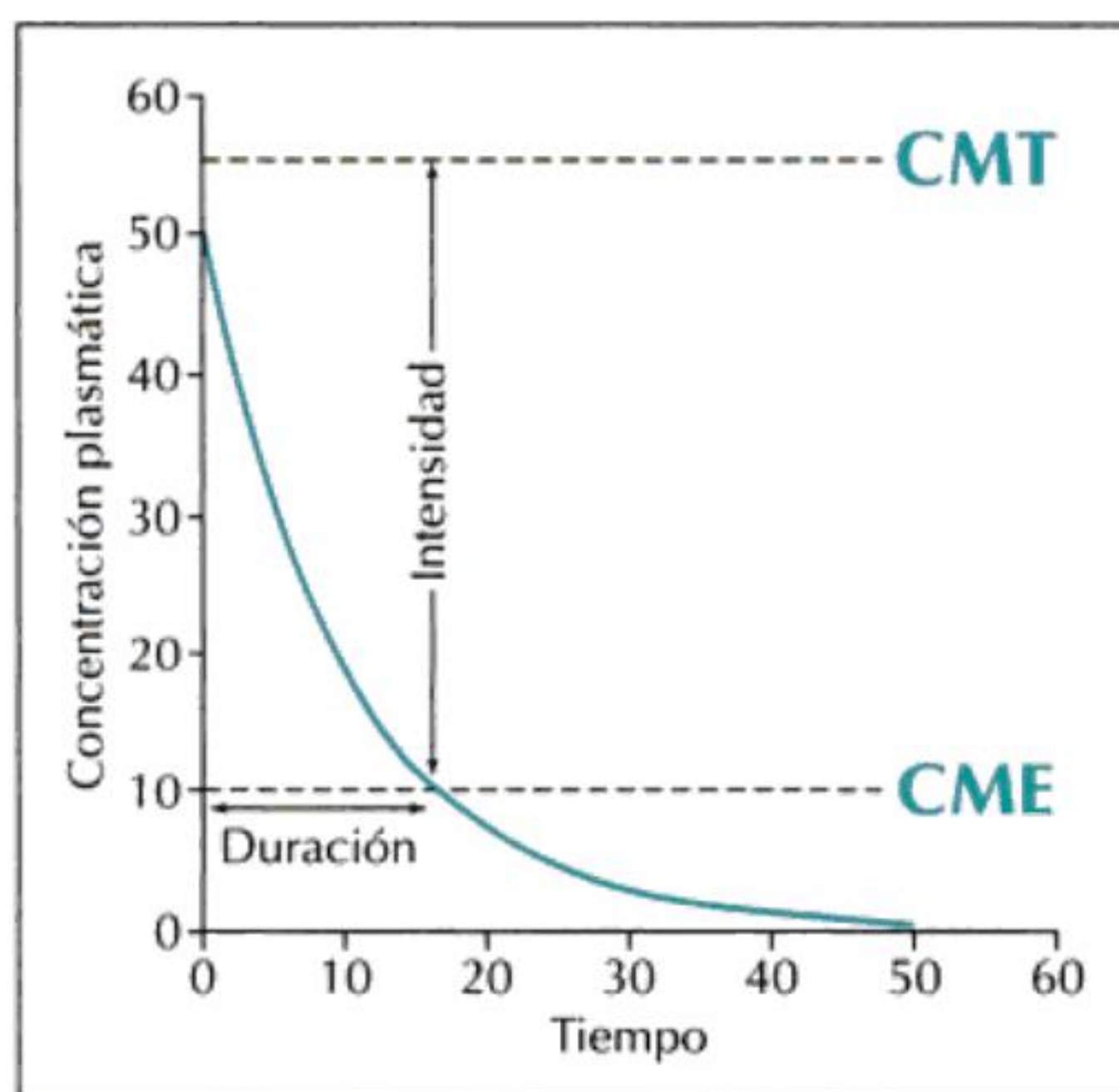
Curva de niveles plasmáticos de fármaco tras una administración no endovenosa (extravasal). A: Fase inicial de absorción y eliminación, B: Valor máximo, C: Fase de eliminación, D: Fase terminal

ran durante períodos de tiempo relativamente cortos, aunque también existen formas de dosificación de absorción lenta y que proporcionan niveles plasmáticos más prolongados y con un perfil diferente.

Para poder valorar debidamente los beneficios y los riesgos de la administración de un medicamento deberá conocerse en profundidad no sólo el mecanismo de acción del fármaco, sino también las circunstancias que hacen posible su acceso al receptor o biofase y las que motivan la aparición de efectos secundarios indeseables o tóxicos.

De todas estas circunstancias, la principal es la que hace referencia al tránsito o evolución temporal del fármaco (o de sus metabolitos) en el organismo tras la administración del medicamento que lo contiene. Así, para cada fármaco existe una concentración plasmática mínima requerida para obtener una acción farmacológica, y que la Farmacocinética permite asegurar, y también una concentración plasmática que se puede considerar tóxica, a partir de la cual los efectos adversos del fármaco son mayores que las ventajas terapéuticas que pueda aportar. En último término, la duración del efecto farmacológico será el tiempo en el que los niveles de fármaco se encuentren entre este valor mínimo de eficacia (CME) y el valor máximo tolerable (CMT). Estos dos valores se ilustran en la figura 2-5.

Resulta obvio señalar que si un fármaco no se absorbe, tras su administración oral, no podrá producir una respuesta terapéutica, salvo que se trate de una acción localizada en el intestino (infección intestinal, diarrea, constipación, ...). Si, en cambio, la absorción es excesivamente rápida o masiva, el fármaco podrá producir efectos exacerbados o incluso tóxicos. Por el contrario, si la absorción es demasiado lenta, la respuesta observada será, probablemente inferior a la prevista, tanto en intensidad como en duración.



▲ **Figura 2-5**

Duración e Intensidad del efecto farmacológico según los valores de concentración mínima eficaz (MEC) y concentración máxima tolerable (MTC). Curva de niveles plasmáticos de una administración endovenosa

En cuanto a su eliminación, si resulta rápida sus efectos serán fugaces o incluso nulos. En cambio, si es demasiado lenta podrá producirse una acumulación peligrosa del fármaco en el organismo. Análogamente, si el fármaco se biotransforma en exceso al pasar por primera vez por el hígado durante su paso a la circulación general, su administración oral será ineficaz, pese a que la dosis del fármaco se haya absorbido en su totalidad.

En definitiva para obtener la máxima eficacia terapéutica con el mínimo riesgo para el paciente es imprescindible conocer en profundidad lo que le ocurre al fármaco en el interior del organismo. Sólo si se conocen los procesos que sufre el fármaco en el transcurso de su estancia en el organismo, independientemente de su actividad farmacológica, se podrá valorar si ésta podrá aprovecharse y, consecuentemente, se obtendrá respuesta terapéutica. Además el fisioterapeuta deberá sa-

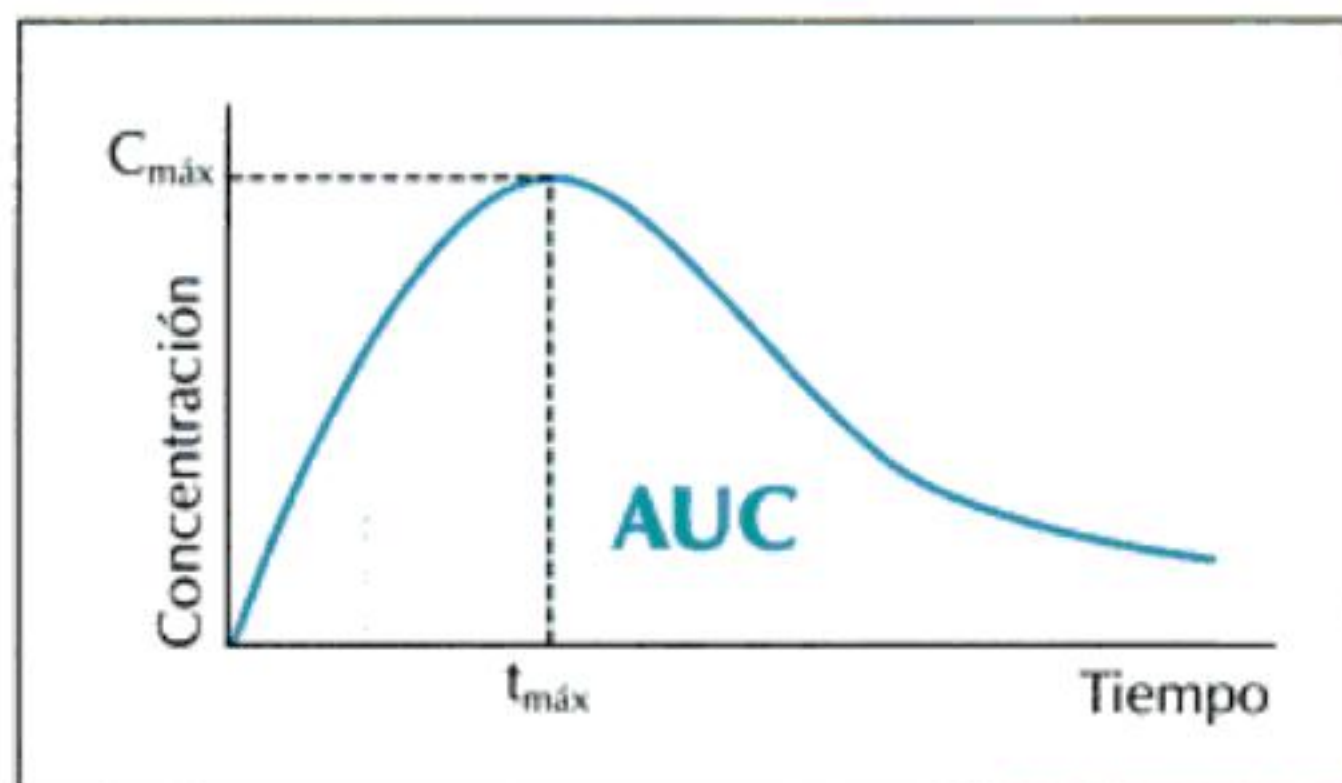
ber si con su actuación modifica sustancialmente alguno de los procesos vistos anteriormente y como se traduce este hecho sobre el paciente. No existe una regla fija de comportamiento para todas las situaciones tanto puede ser beneficioso como perjudicial. Es necesario valorar cada caso (7, 8).

Para caracterizar cualquier curva de niveles plasmáticos, se utilizan también tres parámetros fundamentales:

- $C_{\text{máx}}$. Valor máximo alcanzado de la concentración plasmática de fármaco
- $t_{\text{máx}}$. Tiempo al que se alcanza este valor de $C_{\text{máx}}$
- AUC. Valor del área bajo la curva definida por las variables concentración y tiempo. Este parámetro es muy útil para expresar la extensión de la absorción de fármaco activo, está relacionado con la biodisponibilidad.

Estos tres parámetros se representan en la [figura 2-6](#) sobre una curva típica de niveles plasmáticos.

En determinados casos, se estudia la Farmacocinética a través de los valores de fármaco excretado. Para ello se utilizan las denominadas curvas de excreción urinaria, que se analizan básicamente mediante el cálculo de la cantidad excretada de fármaco por unidad de tiempo (1).



▲ **Figura 2-6**
Principales parámetros farmacocinéticos válidos para cualquier curva de niveles

Para que un tratamiento farmacológico sea lo más eficaz posible, debe llegar de la manera más fácil y rápida al lugar donde debe ejercer su acción, alcanzando una concentración efectiva. Cada vía de administración tiene ventajas e inconvenientes que el profesional de la fisioterapia debe conocer para comprender el comportamiento del fármaco y su posible interrelación con el tratamiento rehabilitador que reciba. Puede suceder que haya variaciones en la respuesta prevista del fármaco en el organismo, hay factores primarios que influyen de manera significativa: factores genéticos, patologías, edad, interacciones y otros factores (dietéticos, consumo de tóxicos, fisioterapia, ...). En este sentido siempre se debe evaluar al paciente de forma global para tomar las decisiones oportunas respecto a las actuaciones a seguir.

■ Biodisponibilidad

La **biodisponibilidad (F)** es un parámetro que cuantifica la disponibilidad fisiológica de un fármaco. Expresa en qué grado accede el fármaco inalterado al torrente circulatorio y a qué velocidad lo hace. En este texto hablaremos de la biodisponibilidad refiriéndonos a la proporción de fármaco absorbido respecto a la dosis administrada. De esta definición se desprende que este valor es adimensional y está comprendido entre 0 y 1 ó 0% y 100%.

Para una administración intravenosa, la biodisponibilidad será siempre del 100% ya que la totalidad de la dosis administrada accede a la circulación sanguínea.

Considerando cualquier vía de administración que no sea la intravenosa, desde que un fármaco se absorbe hasta que alcanza la circulación sistémica está sometido a procesos que pueden reducir la cantidad de fármaco absorbido. Algunos de estos factores son:

- Propiedades físico/químicas del fármaco.
- Características inherentes de disolución y absorción de la forma química administrada.
- Forma de dosificación (comprimido, disolución, crema, etc.).
- Vía de administración (oral, tópica, intramuscular, ...). Cada vía de administración tiene un valor propio de biodisponibilidad relativa.
- Estabilidad del fármaco en condiciones fisiológicas.
- Patrón de metabolismo que sufre el fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica. Los fármacos administrados por vía oral pasan por el hígado donde se inicia su metabolismo y se elimina una parte de la dosis administrada. Este efecto de eliminación presistémica actúa siempre reduciendo la biodisponibilidad y recibe el nombre de **efecto de primer paso** hepático o **metabolismo de primer paso hepático**.
- En el caso de una enfermedad hepática, la biodisponibilidad aumenta ya que se elimina una fracción menor de la dosis. En una administración intramuscular, también puede incrementarse la biodisponibilidad si el músculo está bien irrigado o en ejercicio ya que se facilita la absorción del mismo, situación frecuente en Fisioterapia.

La fracción de la dosis administrada que accede a la circulación sistémica se determina a partir de las curvas de niveles plasmáticos o bien a partir de datos de excreción urinaria.

La Biodisponibilidad se calcula siempre como el cociente porcentual entre:

$$F = \frac{D_{\text{absorbida}}}{D_{\text{administrada}}}$$

Para expresar la cantidad de fármaco absorbido, la dosis administrada se multiplica por un factor que va de cero a uno (biodisponibilidad). Este factor se designa con la letra *F* y puede significar un porcentaje o bien la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica. (2)

■ Volumen aparente de distribución

El Volumen aparente de distribución (V_d) es un parámetro farmacocinético sin significado fisiológico real que permite relacionar las concentraciones plasmáticas de fármaco con la dosis administrada. Para una administración intravenosa, el valor del volumen de distribución puede calcularse como:

$$V_d = \frac{D}{C_o}$$

donde *D* es la dosis administrada, y C_o es la concentración plasmática de fármaco en el organismo a tiempo cero. Como se puede observar hay que extraer una muestra de sangre inmediatamente después de la administración, para determinar la concentración de fármaco presente en este instante.

Su interpretación teórica sería la del volumen corporal en que se hallaría disuelta la fracción de dosis que accede a circulación sistémica para alcanzar las concentraciones plasmáticas que se obtienen. Indirectamente nos informa de si el fármaco ha quedado restringido en el compartimiento sanguíneo o ha salido de él.

Es siempre un valor aparente, está en función principalmente del grado de unión del fármaco a las proteínas, plasmáticas o tisulares, y que actúan como reservorios del mismo. La fijación de fármaco se produce a



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

centración plasmática de fármaco se vea reducida a la mitad. De alguna manera nos informa de si el fármaco considerado permanece mucho o poco tiempo en el organismo. Es importante para planificar y entender los intervalos temporales que debe seguir la dosificación (6, 8).

Los parámetros farmacocinéticos de un fármaco nos dan información relevante de cómo el organismo los procesa internamente, son:

- **Biodisponibilidad**, relacionado con la absorción
- **Volumen aparente de distribución y el grado de unión a proteínas plasmáticas** relacionadas con la distribución.
- **Semivida de eliminación y aclaramiento plasmático**, relacionados con la eliminación (metabolismo y excreción)

■ CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA

Como se ha puesto de manifiesto, la farmacocinética de un fármaco se puede ver modificada por diversos factores: patologías, edad, dieta, interacciones farmacológicas y también acciones de la fisioterapia: ejercicio, aplicación de agentes físicos, técnicas manuales.

La realización de ejercicio físico durante períodos cortos, como es el caso de una terapia rehabilitadora puede modificar la farmacocinética debido a los efectos que se producen. Por ejemplo, un incremento de temperatura derivado de una mayor irrigación y metabolismo oxidativo celular puede modificar levemente la absorción o la biodisponibilidad del fármaco aunque es difícil predecir a priori los efectos.

Los resultados de algunos estudios sobre este aspecto para fármacos administrados por vía extravasal son contradictorios ya que suelen depender del fármaco que se trate.

Más predecible es el efecto para vías de administración subcutánea, tópica o intramuscular. Si la administración se realiza sobre tejidos en ejercicio, la absorción estará obviamente favorecida. Existe además alguna evidencia de que la absorción subcutánea se favorece por presión del músculo en ejercicio o por masaje.

Estas variaciones revelan importancia en caso de fármacos activos o que estén acumulados en la zona de administración y tengan una absorción lenta. Tal es el caso típico de la insulina (6), en la que se recomienda que la administración se haga sobre zonas musculares en reposo.

Por vía transdérmica, hay un efecto adicional derivado del ejercicio (aparte del propio aumento de temperatura) que es la sudoración. Este efecto siempre favorecerá la absorción al acelerar la disolución del fármaco (8). La iontoforesis o la fonoforesis son influidas de la misma manera.

En el caso de la aplicación de calor sobre una zona del cuerpo provoca un aumento del flujo sanguíneo que favorece la liberación de fármaco en el tejido considerado. Por otro lado, la aplicación de frío de forma localizada (crioterapia), tiene efectos vasoconstrictores que provocan la disminución de la absorción de fármaco hacia la vía sistémica o la retención del mismo en la zona.

En definitiva, la influencia que puede tener la acción rehabilitadora sobre los niveles plasmáticos de fármaco o sobre la biofase en la que debe actuar el fármaco, será consecuencia de cómo se puedan optimizar la liberación de fármaco, su biodisponibilidad, su volumen de distribución, su metabolismo o excreción.

El fisioterapeuta debe pues conocer qué principios activos está tomando el paciente y porque los toma. Debe conocer

también su evolución temporal en el organismo para saber en qué momentos los niveles plasmáticos son elevados o bajos para planificar de forma conveniente las sesiones de fisioterapia (p. ej. analgésicos) y así ser terapéuticamente más eficaz. En este sentido debemos recordar que las variables farmacocinéticas que orientan al fisioterapeuta sobre este hecho son la semivida de eliminación y el aclaramiento (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Pla Delfina JM. Eds. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. I. 1ª ed. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
2. Winters ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. Applied Therapeutics 4ª ed.: Lippincot Williams& Wilkins; 2003.
3. Rowland M., Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications. 3ª ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1995.
4. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 17ª ed. Buenos Aires, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
5. Siglas médicas <<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/diccionarioSiglasMedicas.pdf>> [Consulta: 29 mayo 2007].
6. Fernqvist E., Linde B., Ostman J., Gunnarson R. Effect of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics comparison between human and porcine insulin. Clin Physiol. 1986; 6: 489-98.
7. Khazaeinia T., Ramsey AA., Tam YK. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. J Pharm Pharm Sci 2000 ; 3 (3): 292-302.
8. Smolander J., Kolari P., Korhonen O., Ilmarinen R. Skin blood flow during incremental exercise in a thermoneutral and hot dry environment. Eur J Appl Physiol 1987; 56: 273-80.

Capítulo 3

Farmacodinamia

J. A. del Villar Ruiz de la Torre



■ DEFINICIÓN

El término *dinamia*, procede del griego y significa fuerza, potencia.

La farmacodinamia es la parte de la Farmacología encargada de estudiar **cómo** actúan los medicamentos (*Mecanismo de Acción*), **con qué intensidad** producen esa acción (*Potencia*) y **en qué medida se producen** las consecuencias (*Efectos*) (1).

■ MECANISMOS DE ACCIÓN

La forma en la que actúan los fármacos sobre el organismo vivo puede ser, principalmente, de tres tipos:

- Reacción físico-química directa.** Se lleva a cabo entre la sustancia medicamentosa y una sustancia del organismo sin afectar estructuras del mismo. Es una reacción local. Por ejemplo: una solución acuosa de bicarbonato sódico que neutraliza un exceso de ácido clorhídrico producido en el estómago (efecto antiácido); o la modificación de la humedad, el pH y la suavidad de la piel mediante cremas, detergentes, aceites, etc.
- Unión fármaco-receptor** (2). En esta modalidad, posiblemente la más común, sí se produce una interacción entre el fármaco y una estructura orgánica (*receptor*) a la que se ajusta el fármaco "como una llave a su cerradura". El resultado de este hecho es una modificación pasajera o permanente de esa estructura orgánica, de lo se deriva un efecto que es el que se puede observar.
El *receptor*, habitualmente, suele ser una proteína celular (situada en la membrana o en un orgánulo intracelular) o un enzima encargado de síntesis de moléculas funcionales o estructurales del organismo.
- Modificación o alteración de un gen** que codifica la producción de sustancias muy variadas como enzimas, hormonas, etc.

PALABRAS CLAVE

Farmacodinamia

Receptor

Mecanismo de acción

Eficacia

Efectividad

En resumen:



Como puede observarse en el esquema anterior, de la unión del fármaco con su receptor se produce una «acción» (se pone en marcha el mecanismo) y el resultado que se manifiesta y puede cuantificarse es el «efecto».

Ejemplo: El curare procede de una liana tropical tóxica y su *acción farmacológica* consiste en bloquear la conexión bioquímica entre un nervio y el músculo que le obedece. El resultado consiste en la imposibilidad de contraer ese músculo, a pesar de que el nervio le envíe estímulos para que se contraiga, es decir, el *efecto farmacológico* es una parálisis.

En general, el resultado o efecto farmacológico de la acción de un fármaco suele estar en relación directa con la dosis empleada de éste. En efecto, para que las moléculas del fármaco sean activas han de estar unidas a su receptor correspondiente y cuantos más receptores estén ocupados mayor es el efecto obtenido.

Por tanto, al tratarse de un fenómeno de proporción, el efecto dependerá:

- del número de receptores disponibles (libres) para ese fármaco
- del número de moléculas de fármaco presentes en la zona donde se encuentran los receptores (concentración)¹

¹ La zona que rodea a los receptores se denomina *biofase* y, naturalmente, la concentración en la que se encuentra el fármaco en ella está en razón directa con el efecto. Esa concentración depende, además, de la farmacocinética de la sustancia que es el proceso que rige el camino del fármaco desde su administración hasta la biofase (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Por ello, puede modificarse el efecto aumentando o disminuyendo las dosis y, en algunos casos, induciendo o reprimiendo la síntesis de los receptores (normalmente mediante modificaciones genéticas).

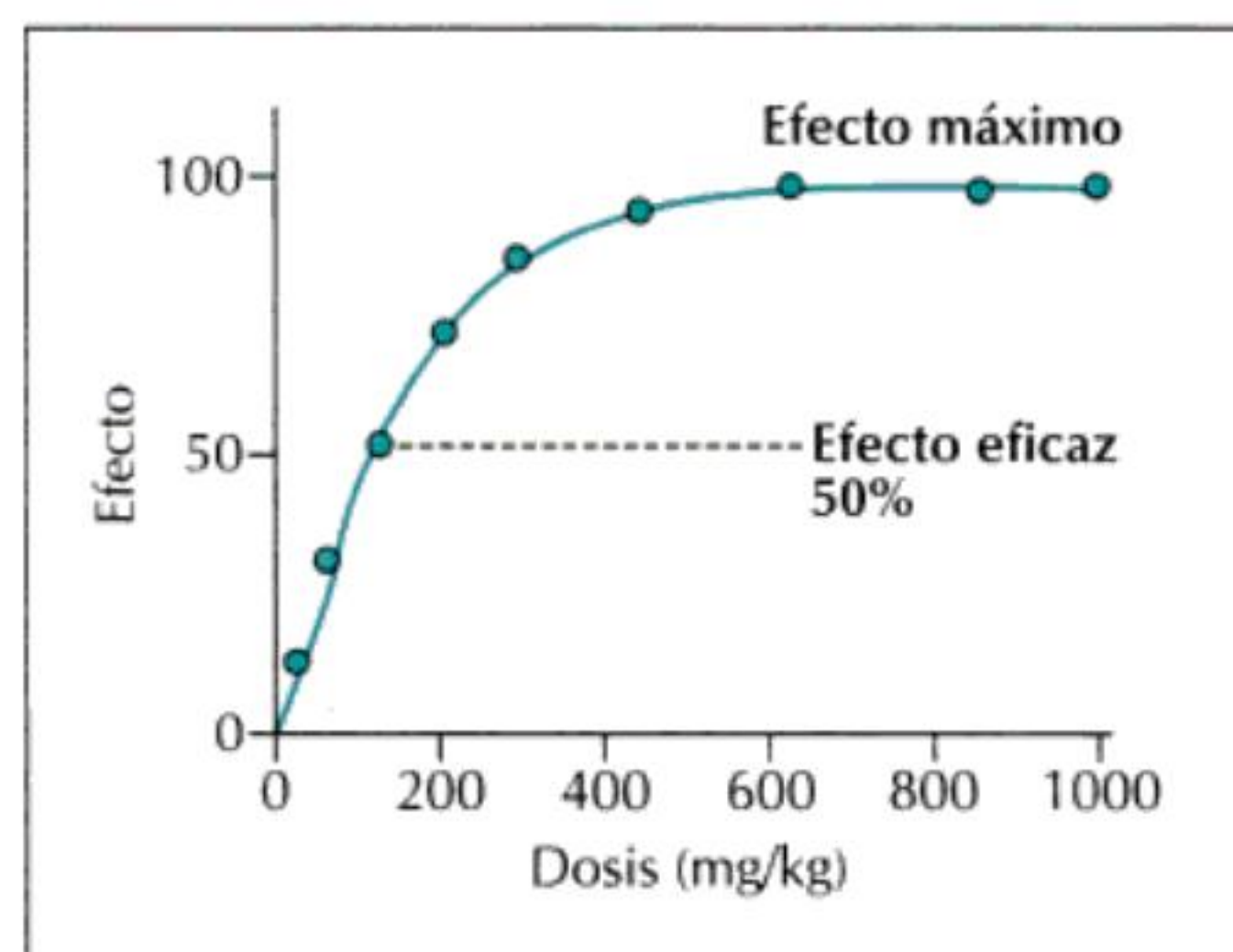
La farmacodinamia describe todos los procesos relacionados con los efectos de los fármacos.

El estudio de los efectos farmacológicos respecto a la dosis administrada permite realizar curvas dosis-respuesta. Estas curvas son básicas en el estudio de los efectos farmacológicos respecto a la dosis administrada, realizar estudios comparativos de potencia de fármacos y estudio de fármacos agonistas, agonistas parciales y antagonistas.

■ REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE DOSIS DE FÁRMACO Y RESPUESTA

▣ Curva dosis-respuesta

La *figura 3-1* representa el incremento en el *efecto* (eje y) que se obtiene al incrementar la *dosis* (eje x). Normalmente, hasta que no se ha administrado una determinada dosis, no se observa efecto alguno (período de *latencia*). A partir de este



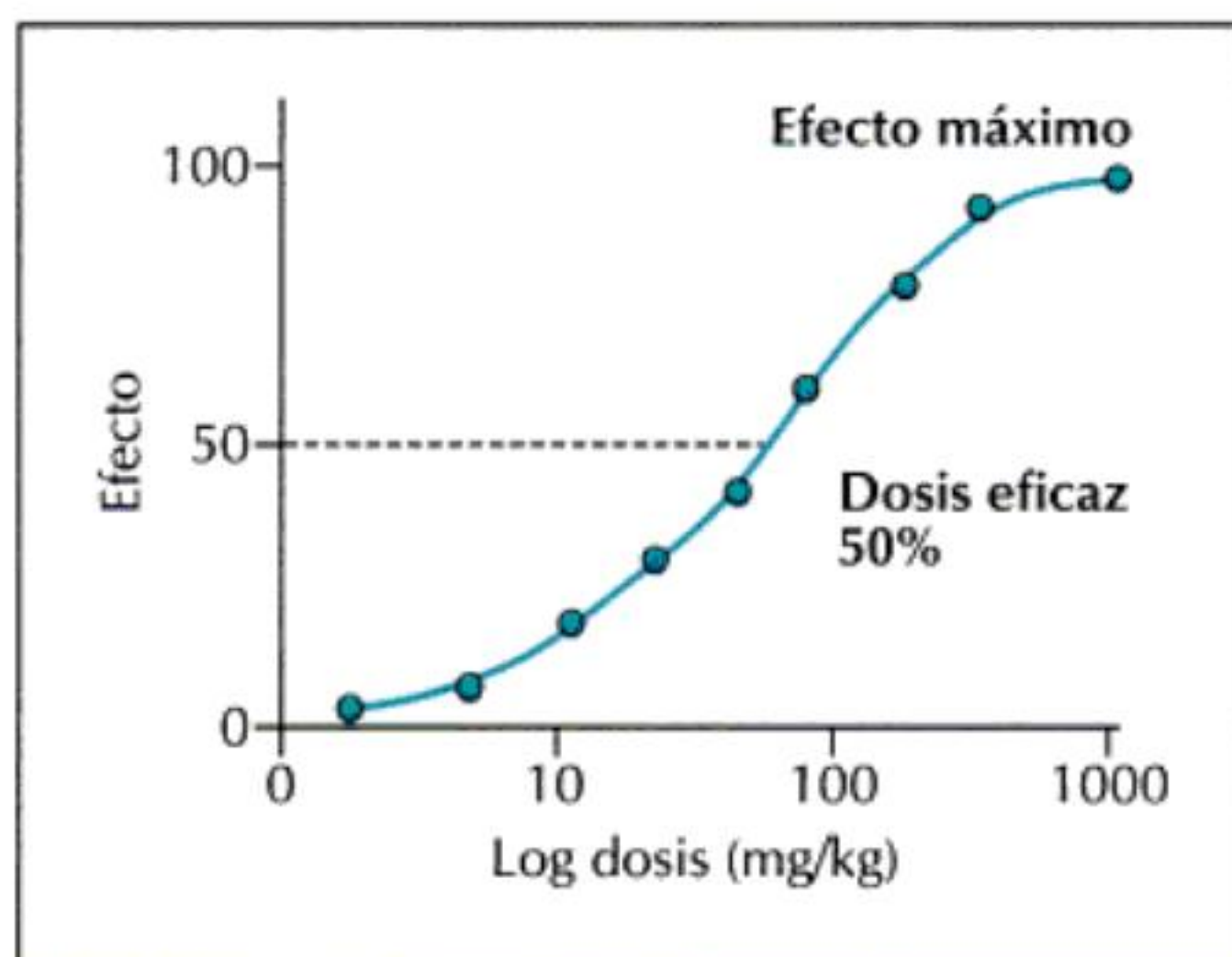
▲ **Figura 3-1**
Curva dosis-respuesta

punto existe una proporcionalidad entre el incremento de la dosis y el incremento del efecto observado. La mayor proporcionalidad está hacia el 50% del efecto máximo que corresponde a la *dosis eficaz 50*. Posteriormente la gráfica se aplana, lo que indica que se ha llegado al *efecto máximo alcanzable* con ese fármaco. A partir de este punto, por más que aumentemos la dosis no obtendremos un efecto mayor.

Otra forma de expresión que se utiliza en los estudios farmacodinámicos por ser de más definición en cuanto a la fase de proporcionalidad dosis-respuesta es la que se expresa con logaritmos de las dosis.

■ Curva logarítmica dosis-respuesta

La [figura 3-2](#) es una modificación de la anterior gráfica dosis-respuesta. Los valores de las x expresan los logaritmos de las dosis. Como puede observarse la gráfica adopta forma de S (sigmoidea). En ella se caracterizan tres zonas: una primera parte en la que no aparece respuesta o efecto, posteriormente se encuentra la parte recta de la gráfica donde la proporcionalidad dosis-respuesta es más precisa y que coincide con el intervalo de dosis que producen entre el 25% y el 75% de la respuesta



▲ **Figura 3-2**
Curva logarítmica dosis-respuesta

máxima, y finalmente la curva se aplana y no se obtiene respuesta por más que se aumenten las dosis. Con esta representación gráfica se puede calcular la dosis eficaz 50 (DE_{50}), que es la dosis que da lugar al 50% del efecto máximo.

En farmacología experimental se trabaja con este tipo de gráficas que permiten definir características farmacodinámicas de una sustancia y comparar entre sí sustancias de una misma familia farmacológica.

■ OTROS CONCEPTOS QUE DESCRIBEN LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

■ Eficacia y potencia

Es necesario definir y diferenciar, según su significado en terapéutica farmacológica, los términos efectividad, eficacia y eficiencia pues suelen ser confundidos o mal aplicados.

Eficacia: Grado en que una intervención (asistencial, terapéutica) produce resultados beneficiosos **en las condiciones ideales (experimentales/ensayo)**.

Efectividad: Grado en que una intervención (asistencial, terapéutica) produce resultados beneficiosos **en las condiciones reales de la práctica habitual**.

En definitiva, la diferencia entre eficacia y efectividad, para un fármaco cualquiera, se refiere a su capacidad para producir el efecto deseado en condiciones de experimento (controladas, en el laboratorio o en un ensayo clínico con número reducido de pacientes) o bien cuando se aplica en condiciones no controladas, en un número indefinido de pacientes, como sucede en la práctica real.

Eficiencia: Grado en que una intervención (asistencial, terapéutica) produce resultados beneficiosos **teniendo en cuenta los recursos (económicos, de personal, de tiempo) que se han consumido**.

De hecho, se considera que la acción es *eficiente* si no se conoce otra que permita obtener los mismos resultados con menos consumo de recursos.

Por definición, solamente las acciones *efectivas* pueden ser *eficientes*.

También queda claro que una acción *eficaz* no siempre significa que sea *efectiva*.

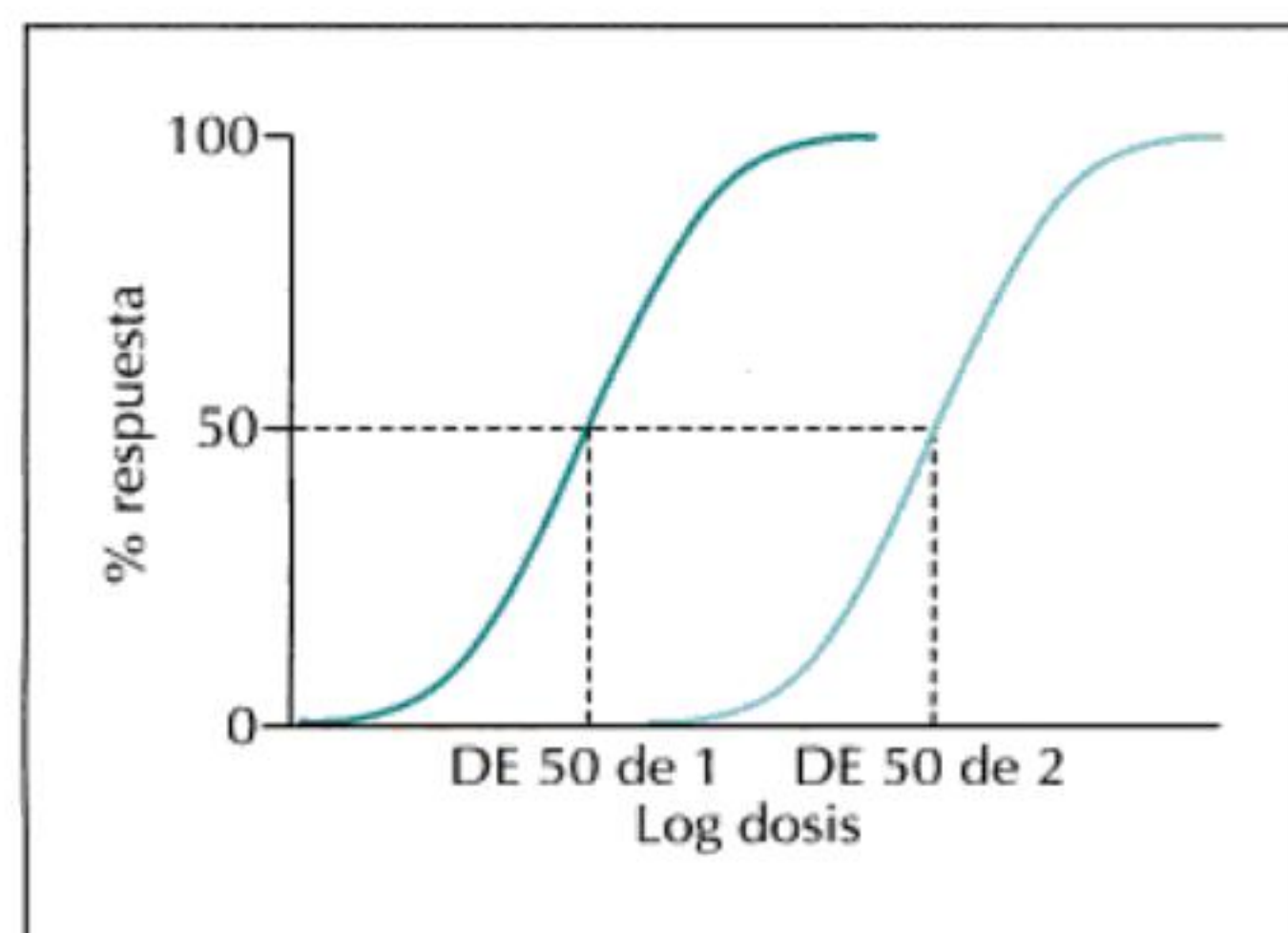
Potencia

Está en relación con la dosis. Un fármaco es tanto más potente cuanto menor sea la dosis del mismo necesaria para obtener un efecto determinado.

Como puede observarse en la [figura 3-3](#), las curvas dosis-efecto de los fármacos comparados (1 y 2) son muy similares, ambas llegan a producir el efecto máximo posible (100%) pero el fármaco 1 lo consigue con dosis inferiores al 2. Cuanto más cerca del eje de ordenadas esté la curva dosis-respuesta, más *potente* será el fármaco.

■ MARGEN TERAPÉUTICO

En la gráfica dosis-respuesta, se llega a un punto en que el efecto terapéutico no es mayor por más que se fueren las dosis.



▲ **Figura 3-3**

Comparación de fármacos con diferente potencia

Sin embargo, sí pueden presentarse efectos no deseados o francamente tóxicos, que pueden aumentar en intensidad con las dosis hasta llegar, incluso, a ser letales.

Por ello, se considera «margen terapéutico» al intervalo de dosis comprendido entre la más baja con efecto terapéutico deseado y la más baja en la que se manifiestan efectos ya tóxicos.²

Cuanto más estrecho es ese margen, más delicado de manejar es el fármaco, hasta el extremo de que, para estos casos, se hace necesario un control analítico de los niveles plasmáticos que tiene el paciente concreto (monitorización), modificándose las dosis y/o los intervalos de dosificación según los resultados de laboratorio.

■ ACCIÓN REVERSIBLE/IRREVERSIBLE

La unión entre un fármaco y su receptor correspondiente, es un fenómeno dinámico en el que las moléculas del fármaco ocupan y desocupan el receptor en forma continua, por tanto, reversible. Sin embargo, en determinados casos, esa unión queda de forma permanente o irreversible. El resultado es que el receptor queda inhábil para otra posterior ocupación por una nueva molécula, quedando bloqueado para una respuesta. Los fármacos que producen una unión irreversible suelen ir asociados con efectos indeseables, incluso tóxicos.

Ejemplo: Los insecticidas organofosforados se unen de forma irreversible a la conexión neuromuscular, lo que produce una parálisis en los insectos pero también

² No son pocos los casos en que los efectos adversos comienzan a presentarse ya a dosis terapéuticas, es decir, se superponen inevitablemente. Dependerá del tipo de patología, de la importancia de los efectos adversos y de la existencia o no de alternativas terapéuticas, la decisión de continuar o no el tratamiento (balance riesgo/beneficio).

Tabla 3-1 Clasificación de los fármacos según su afinidad y su actividad intrínseca.

Tipo de fármaco	Afinidad	Actividad intrínseca	Efecto
Agonista (puro)	Positiva	Positiva y máxima	Máximo
Antagonista	Positiva	Nula	Nulo
Agonista parcial	Positiva (parcial)	Positiva y parcial	Una fracción del máximo
Agonista/antagonista	Positiva (parcial)	Positiva o nula según el receptor	Una fracción del máximo o nula

en organismos superiores, lo que ha sido causa de múltiples intoxicaciones (incluso letales) especialmente en agricultores.

■ **AFINIDAD Y ACTIVIDAD INTRÍNSECA**

Estas dos propiedades son las que definen el comportamiento de los fármacos en relación con su receptor correspondiente.

Afinidad: es la capacidad (apetencia) del fármaco para unirse al receptor. Si varios fármacos actúan a través del mismo receptor, el que más *afinidad* manifieste por el mismo será el más activo.

Actividad intrínseca: se define como la propiedad del fármaco para producir un efecto, una vez unido al receptor. Si varios fármacos presentan igual *afinidad* por el receptor, será más activo el que presente una mayor *actividad intrínseca*.

Según estas dos propiedades se pueden clasificar los fármacos como se expresa en la [tabla 3-1](#)

Como puede observarse, todos los tipos de fármacos presentan algún grado

de afinidad, condición sin la cual ya no podrían considerarse relacionados (afines) con ese receptor. También puede considerarse la *afinidad negativa* como *insensibilidad* del receptor ante ese fármaco.

En la práctica, las capacidades de cada tipo de fármaco referenciado en la tabla, producen resultados de intensidad variada que pueden aprovecharse en terapéutica.

La coincidencia de dos fármacos afines por un mismo receptor puede dar lugar a una interacción, como se verá en el capítulo 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross EM., Kematin P. Pharmacodynamics. In Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac Graw-Hill. New York. 2001. 31-43.
2. Pazos A. Acciones de los fármacos. Interacciones fármaco y receptor. En: Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. Farmacología Humana. Masson. Barcelona 2003. 31-43.

Capítulo 4

Reacciones adversas a los fármacos

J. Mallol Mirón

■ INTRODUCCIÓN

Es importante tener presente que cualquier fármaco es capaz de producir efectos tóxicos o indeseables para el paciente; no en vano, el término «fármaco» deriva del griego «veneno». Así, además del efecto terapéutico y beneficioso que cabe esperar del uso racional de los medicamentos, en muchas ocasiones aparecen efectos adversos que pueden llegar a comprometer la vida del paciente. En este capítulo se describen algunos conceptos fundamentales relacionados con los efectos adversos o indeseables que pueden producirse durante el uso terapéutico habitual de los medicamentos.

■ TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Ante todo, conviene precisar algunos conceptos que no siempre son claramente diferenciables, concretamente los «efectos tóxicos» y las «reacciones adversas» de los fármacos. En general un efecto tóxico es un efecto indeseable propio del fármaco, que puede manifestarse como una exageración del efecto terapéutico o como un efecto distinto del terapéutico. Por ejemplo, los fármacos cardiotónicos digitálicos pueden llegar a producir una parada cardíaca a través de su mecanismo de acción terapéutico, mientras que los antibióticos aminoglucósidos tienen efectos neurotóxicos, nefrotóxicos y bloqueantes musculares por mecanismos distintos a los de su actividad antimicrobiana. Entonces, estos efectos denominados «tóxicos», ¿son sinónimos de las denominadas «reacciones adversas»? La respuesta es: «no exactamente», como se verá más adelante.

La toxicidad de los fármacos es un aspecto que precisa ser valorado mediante modelos animales y métodos alternativos, antes de iniciar cualquier ensayo en humanos. Así, la toxicidad farmacológica o fármaco-toxicología es una rama de la Farmacología que estudia las propiedades tóxicas de los fármacos. Dentro de los estudios toxicológicos, se

PALABRAS CLAVE

Efecto adverso

Reacción adversa

Toxicidad

Índice terapéutico

Teratogénesis

Carcinogénesis

Farmacovigilancia

valora la denominada «toxicidad aguda» en animales de experimentación, que tiene por objeto determinar la dosis letal 50 (DL_{50}) del fármaco; es decir, la dosis que es capaz de matar al 50% de los animales de experimentación tras una única administración del fármaco. De esta manera se tiene una idea aproximada de la potencia tóxica del producto, ya que cuanto más pequeña es la DL_{50} más tóxico es el fármaco. Los estudios de toxicidad valoran también la toxicidad subaguda y la toxicidad crónica, mediante el análisis de los efectos tóxicos que aparecen tras la administración continuada del fármaco, durante varias semanas o varios meses. Dentro de estos efectos tóxicos, aparte de la posible muerte del animal, se incluye cualquier tipo de anomalía fisiológica, molecular o estructural.

Para un determinado tipo de efecto tóxico, se determina la dosis tóxica 50 (DT_{50}) que es la dosis necesaria para producir dicho efecto tóxico en el 50% de los animales.

Entre las muchas formas de toxicidad que pueden presentar los fármacos, hay dos que tienen un interés específico. Nos referimos a la **carcinogénesis** y a la **teratogénesis**.

Muchos productos químicos poseen propiedades **cancerígenas**, normalmente tras un contacto continuado con el organismo, durante meses o años. El estudio de la **capacidad carcinogénica** de los fármacos representa una parcela específica de la toxicidad farmacológica y se lleva a cabo con modelos adecuados antes de los ensayos clínicos pertinentes. Un fármaco con una potencial actividad carcinogénica reconocida difícilmente llegaría a comercializarse. No obstante, no es fácil predecir con seguridad si un fármaco posee o no capacidad carcinogénica, antes de su comercialización, precisamente porque este efecto requiere un contacto prolongado con el producto. En este sentido, las hormonas sexuales pueden producir cán-

ceres en los tejidos hormonodependientes, y existe una gran preocupación por los efectos a largo plazo del uso de hormonas sexuales femeninas (especialmente los estrógenos) como anticonceptivos y en el tratamiento reconstitutivo de la menopausia.

La **teratogénesis** es la aparición de anomalías en el desarrollo embrionario, que da lugar a malformaciones fetales o incluso a la muerte del producto de la concepción. El estudio de la **capacidad teratogénica** de los fármacos constituye también una parcela específica dentro de los estudios de toxicidad previos a los ensayos en humanos. Si un fármaco es teratogénico en animales puede también serlo en la especie humana, con lo cual su uso clínico se verá restringido. Hay que tener en cuenta que aunque en los ensayos con animales se demuestre que un producto no es teratogénico, nunca se podrá tener la seguridad de que no lo sea en humanos. Por esta razón, conviene evitar la administración de fármacos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, que es el período en el que tienen lugar los procesos de organogénesis y cuando existe un mayor riesgo de malformaciones.

El riesgo de teratogenia tiene una connotación especial cuando la mujer todavía no sabe que realmente está embarazada, porque es precisamente en esas primeras semanas cuando existe un mayor riesgo de malformaciones. En efecto, desde la fecundación del óvulo hasta que la mujer tiene constancia de su embarazo mediante una prueba fiable suelen transcurrir de seis a ocho semanas. Por ello, en mujeres en situación de quedarse embarazadas, es muy importante tomar las precauciones adecuadas antes de ingerir cualquier fármaco.

La FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha establecido una clasificación de los fármacos según su capacidad teratogénica, tal como se recoge en la [tabla 4-1](#),

Tabla 4-1 Categorías de la FDA según la capacidad teratógica de los fármacos

Categoría	Definición	Descripción
A	Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo fetal en el primer trimestre; no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores; posibilidad de daño fetal remota.	Fármacos considerados «seguros» que, por desgracia, son muy pocos (ácido fólico, vitaminas A y D a dosis bajas, tiroxina).
B	En animales no han demostrado riesgo de malformación; sin ensayos controlados en mujeres gestantes.	Generalmente, se acepta el empleo de fármacos de esta categoría durante el embarazo.
C	En animales se han demostrado malformaciones; no se han detectado casos en estudios controlados en gestantes, o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres.	No puede descartarse el riesgo teratógico. Aquí se incluyen gran número de fármacos, especialmente los más nuevos, de los que se carece de información. Deberían restringirse a situaciones en las que no existe otro fármaco más seguro.
D	Se han demostrado malformaciones en animales, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o existen evidencias de riesgo fetal en mujeres gestantes; el posible beneficio puede superar el riesgo esperado.	Fármacos teratógicos demostrados; su uso se asume en determinadas patologías maternas en las que el riesgo de daños fetales por mal control es superior al riesgo teratológico de los fármacos (epilepsia, asma, diabetes, enfermedad tiroidea).
X	Efectos teratógicos manifiestos. Los riesgos superan claramente cualquier posible beneficio. La utilización de estos fármacos está claramente contraindicada durante el embarazo.	Medicamentos de alto riesgo; absolutamente contraindicados en el embarazo. Si es necesario utilizarlos en mujeres en edad fértil, se aconseja tomar medidas anticonceptivas mientras dure el tratamiento.

reproducida de Meadows (1) y publicada recientemente por Lo y Friedman (2).

■ **RELACIÓN TOXICIDAD-EFICACIA**

Todos los estudios de toxicidad deben realizarse en modelos animales u otros

métodos alternativos antes de iniciar los ensayos clínicos, y si un fármaco presenta un potencial tóxico inaceptable no se prosigue con su investigación y no llega a comercializarse.

Esto no quiere decir que los fármacos comercializados, que se consumen habitualmente, carezcan de efectos tóxicos,

sino que la relación beneficio: riesgo es suficientemente favorable para su uso clínico. Unos fármacos son más tóxicos que otros, y la diferencia entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es la que determina el margen de seguridad de cada fármaco. Esta relación entre ambas dosis es lo que se denomina *índice terapéutico* (IT) de un fármaco. Así pues, el IT no es más que el cociente entre la DT_{50} (dosis tóxica para el 50% de los individuos) y la DE_{50} (dosis eficaz o terapéutica para el 50% de los individuos). Cuanto mayor sea este cociente mayor será la seguridad del fármaco. Es decir, los fármacos con un IT pequeño serán más peligrosos (tóxicos) que los fármacos con un IT grande.

■ REACCIONES ADVERSAS

Así pues, queda claro que durante el uso terapéutico de cualquier fármaco pueden aparecer efectos tóxicos de mayor o menor gravedad. Entonces, ¿qué se entiende por «reacción adversa» a los fármacos? Se han publicado diversas definiciones; las más sencillas han sido objeto de críticas por su falta de concreción, mientras que las que pretenden incluir todos los conceptos posibles adolecen de una gran complejidad. En nuestra opinión, una definición sencilla y útil es la que considera una **reacción adversa** como cualquier efecto no deseado que se presenta en el transcurso de la administración terapéutica racional de un medicamento. En este sentido, la OMS (Organización Mundial de la Salud) extiende estos conceptos a sustancias utilizadas para profilaxis y pruebas diagnósticas, de la siguiente manera: una reacción adversa a un fármaco «es una respuesta nociva y no intencionada, que tiene lugar a dosis terapéuticas cuando éste se administra para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica» (3).

Por ejemplo, si se administra un fármaco agonista β_2 a un paciente asmático, para producirle una broncodilatación, esta broncodilatación es el efecto terapéutico deseado que se persigue; pero si, además, el fármaco administrado le produce una taquicardia, esta taquicardia es un efecto no deseado. La taquicardia constituye en sí misma un efecto adverso del fármaco administrado.

El hecho de que se consideren reacciones adversas aquellas que aparecen durante «el uso racional» de los fármacos, es quizás lo que mejor facilita su diferenciación con los «efectos tóxicos». Por lo tanto, algunos efectos tóxicos de los fármacos sólo deberían aparecer en el ámbito experimental y nunca en un uso clínico normal; por otra parte, algunas reacciones adversas no son más que efectos tóxicos, más o menos «admisibles» que aparecen durante el uso clínico normal.

Finalmente, no todas las reacciones adversas son efectos tóxicos. Como se verá más adelante, los denominados **efectos colaterales** son un tipo de reacción adversa que no implica necesariamente un efecto tóxico; las reacciones alérgicas, las reacciones por idiosincrasia, o la tolerancia y la dependencia, tampoco son efectos tóxicos.

Algunas reacciones adversas dependen de la dosis administrada de fármaco, y sólo aparecen a dosis supraterapéuticas; aunque no hay que olvidar que muchos fármacos producen también reacciones adversas habitualmente incluso a dosis terapéuticas, como los cardiotónicos digitales utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

En otros casos, las reacciones adversas no dependen de la dosis administrada, sino que se producen como consecuencia de ciertas características propias del paciente o a mecanismos alérgicos, y también son más difíciles de predecir, porque sólo aparecen en un reducido número de pacientes.

Las reacciones adversas se presentan de forma muy variable. Unas veces se trata de manifestaciones exageradas de su propio efecto terapéutico (excesiva hipotensión en el caso de vasodilatadores; somnolencia en el caso de sedantes; irritación gástrica en el caso de los anti-inflamatorios no esteroideos). En otras ocasiones se trata de efectos que no tienen nada que ver con el mecanismo de acción terapéutico (nefrotoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos). Las reacciones de tipo alérgico también se incluyen entre las reacciones adversas; son respuestas que no tienen nada que ver con el mecanismo de acción del fármaco, ni con ningún efecto tóxico directo, sino que dependen de características propias del paciente.

Las reacciones adversas no siempre presentan una relación cronológica con el momento de la administración del medicamento. Muchas de ellas aparecen al cabo de varios días o semanas de iniciado un tratamiento, o incluso después de haber suspendido su administración. Algunas reacciones adversas tienen escasa relevancia clínica por su levedad; en cambio, otras pueden ser extremadamente graves o incluso mortales. En muchos casos, las reacciones adversas pueden evitarse, por ejemplo adaptando la dosis a las circunstancias particulares del paciente; en otras ocasiones son prácticamente inevitables, debido al escaso IT del fármaco.

La frecuencia con que aparecen efectos adversos debidos al uso terapéutico de medicamentos es muy diversa, y depende de varios factores (4). Así, los efectos adversos son más frecuentes en pacientes que toman simultáneamente varios fármacos, en personas de edad avanzada y en enfermos hospitalizados, pero también son importantes en el campo de la pediatría (5) y en el ámbito ambulatorio (6). En un análisis de una muestra amplia de pacientes hospitalizados, publicado en el año 1991 (7), se concluyó que más del 19% de

los acontecimientos adversos producidos durante la estancia de los pacientes en el hospital fueron debidos al tratamiento farmacológico (tabla 4.2). Entre los fármacos responsables de efectos adversos, los más frecuentes fueron los que se describen en la tabla 4.2; entre ellos destacan los antibióticos, los anticoagulantes, los cardiovasculares, los antidiabéticos orales, los antiepilépticos y los antihipertensivos. En cualquier caso, algunas estadísticas concluyen que el porcentaje de incidencia de efectos adversos debidos a fármacos puede llegar a afectar al 40% de pacientes que consumen medicamentos.

Todos los profesionales relacionados con la salud están implicados en la prevención, detección y tratamiento de los efectos adversos debidos al uso de medicamentos. Los diplomados en Fisioterapia, por su estrecho contacto con el paciente, pueden contribuir eficazmente a detectar un posible efecto adverso y encauzar debidamente el caso para su resolución.

Tabla 4-2 Frecuencia de reacciones adversas

R.A. debidas a fármacos	%
Totales	19,4*
Antibióticos	16,2**
Antitumorales	15,5**
Anticoagulantes	11,2**
Cardiovasculares	8,5**
Antiepilépticos	8,1**
Antidiabéticos	5,5**
Antihipertensivos	5,0**

* Del total de R.A.; ** Del total debidos a fármacos
Tomado de Leape et al., N Engl J Med, 1991; 324:377-384

Reacciones adversas

- Derivadas del fármaco
 - por sobredosificación
 - de tipo colateral
 - secundarias
- Derivadas del paciente
 - por idiosincrasia
 - de tipo alérgico
- Derivadas de ambos
 - tolerancia
 - dependencia

■ CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Existen reacciones adversas que se producen como consecuencia directa de las propiedades intrínsecas del fármaco. A este tipo de reacciones adversas se las denomina del «tipo A». Otras reacciones adversas no dependen de la actividad intrínseca del fármaco, al menos en el ámbito del uso terapéutico específico del fármaco. A este tipo de reacciones adversas se las denomina del «tipo B». Finalmente, otros tipos de reacciones adversas dependen tanto de las características de la acción farmacológica como de factores individuales del sujeto, como la tolerancia y la dependencia.

■ REACCIONES ADVERSAS DEPENDIENTES DE LAS PROPIEDADES INTRÍNSECAS DEL FÁRMACO

■ Reacciones adversas por sobredosificación

Cuando un fármaco se administra a una dosis superior a la terapéutica recomendada, pueden aparecer los efectos tó-

xicos propios de dicho fármaco. Esta situación no debería darse en el ámbito de una práctica clínica correcta. No obstante, muchos fármacos presentan un IT muy reducido y lamentablemente, en estos casos, no es infrecuente que se produzcan efectos adversos de forma casi insoluble a sus efectos terapéuticos. Es el caso de los cardiotónicos digitálicos.

En otras ocasiones, se trata de sobredosificaciones accidentales o por intento de suicidio, en cuyo caso, la aparición de efectos adversos es lógica. En estos casos, se trata de reacciones adversas por **sobredosificación absoluta**.

En otras ocasiones, los efectos adversos por sobredosificación aparecen en el curso de tratamientos con dosis aparentemente correctas de un determinado fármaco (A), con las cuales no deberían aparecer dichos efectos adversos. Esta situación puede darse cuando el paciente está tomando, además, algún otro fármaco (B) que interactúa con el anterior (A) alterando sus condiciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (ver capítulo 5).

Por ejemplo, un paciente está en tratamiento con un fármaco anticoagulante y, mediante los controles oportunos, mantiene su tiempo de protrombina dentro de los límites correctos para disminuir el riesgo de trombosis, sin llegar a presentar un riesgo grave de hemorragias. Si dicho paciente inicia un tratamiento simultáneo con otro fármaco (B) que inhibe el metabolismo normal del fármaco anticoagulante (A), la concentración efectiva del anticoagulante aumentará y sobrevendrá el riesgo de hemorragias. Este tipo de reacción adversa es consecuencia de una **sobredosificación relativa**, porque en este caso es como si el paciente estuviera tomando una dosis de anticoagulante superior a la necesaria. En estas circunstancias, debería reducirse la dosis de anticoagulante.

Un ejemplo de esta situación la encontramos con algunos anti-inflamatorios no

esteroideos, como fenilbutazona, piroxicam, meloxicam, lornoxicam e incluso con dosis elevadas de paracetamol. Estas sustancias suelen utilizarse profusamente en casos de traumatismos, intervenciones quirúrgicas, procesos inflamatorios, etc., debido a sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Pues bien, muchas de ellas pueden potenciar el efecto anticoagulante de los anticoagulantes orales, ya sea porque inhiben su metabolismo, porque tienen efectos antiplaquetarios directos, o porque facilitan la aparición de hemorragias gástricas por su efecto irritante sobre la mucosa.

■ Reacciones adversas de tipo colateral

Son los efectos que aparecen como consecuencia directa del mecanismo de acción del fármaco y, en gran medida, son inseparables del efecto terapéutico que se persigue. Un caso característico se presenta al administrar una benzodiazepina para tratar una contractura muscular. El efecto terapéutico deseable será la relajación de la musculatura, para aliviar el dolor y permitir unos movimientos normales al paciente. No obstante, debido al mecanismo de acción propio de las benzodiazepinas, además de la deseable relajación muscular, puede aparecer somnolencia, dificultad de coordinación motora, sensación de fatiga e incluso mioclonías a dosis elevadas. Todos estos efectos serán indeseables (adversos) porque causarán molestias al paciente, y no serán evitables puesto que el fármaco administrado ejercerá sus efectos en todos los tejidos a su alcance. Nótese que algunos de estos efectos colaterales se convierten en «deseables» o terapéuticos en ciertos enfermos, por ejemplo, el efecto hipnótico de las benzodiazepinas se aprovecha para utilizarlas en el tratamiento del insomnio. Este es un ejemplo de lo citado anterior-

mente: una reacción adversa no necesariamente es sinónimo de efecto tóxico.

■ Reacciones adversas de tipo secundario

Son consecuencia indirecta del efecto primario o directo del fármaco administrado, pero no son provocadas directamente por el fármaco. Por ejemplo, un antibiótico, además de actuar sobre un foco infeccioso, puede también eliminar la flora saprofita intestinal. Como consecuencia del desequilibrio bacteriano intestinal, pueden reproducirse especies de hongos patógenos que terminan causando una infección micótica intestinal, que habrá que tratar de manera específica. ¿Es que el antibiótico administrado para tratar la infección ha provocado directamente la sobreinfección por hongos? No; la sobreinfección por hongos es la consecuencia indirecta de la desaparición de la flora saprofita.

Con frecuencia se utilizan indistintamente los términos «colateral» o «secundario» para referirse genéricamente a cualquier tipo de efecto adverso. Esta sinonimia es incorrecta. Como hemos visto en los dos párrafos anteriores, los conceptos «colateral» y «secundario» son casos específicos de mecanismos de producción de reacciones adversas.

■ REACCIONES ADVERSAS QUE NO DEPENDEN DE LAS PROPIEDADES INTRÍNECAS DEL FÁRMACO

Existen dos tipos de reacciones adversas que dependen fundamentalmente de características propias del sujeto que recibe el fármaco, independientemente de cual sea la actividad farmacológica del mismo. Son las reacciones idiosincrásicas y las reacciones alérgicas.

■ Reacciones adversas por idiosincrasia

Ciertos individuos poseen alguna característica genética distinta a la mayoría de la población. Si esta particularidad genética distinta influye sobre algún fármaco que el sujeto pueda tomar, pueden aparecer reacciones que no son habituales en la mayoría de la población, incluso a dosis inferiores a las habituales. Muchas de estas reacciones de base genética se producen por alteraciones en los sistemas enzimáticos que normalmente se encargan de metabolizar a los fármacos.

Un ejemplo típico lo tenemos en el déficit de pseudocolinesterasa. Esta enzima metaboliza y destruye los ésteres de colina, entre los cuales está el suxametonio (succinilcolina), un relajante muscular muy utilizado en anestesia para llevar a cabo la intubación del paciente antes de una intervención quirúrgica. Normalmente, el efecto del suxametonio dura escasos minutos, ya que se hidroliza rápidamente por la pseudocolinesterasa. En cambio, en casos de déficit funcional de la enzima (en realidad se trata de una alteración molecular de la enzima) el suxametonio no se puede metabolizar a la velocidad habitual y su efecto puede llegar a durar varias horas. Si se desconoce esta circunstancia, al terminar la intervención, el enfermo puede sufrir una parálisis respiratoria mortal.

Otras veces, la característica anómala reside en algún sistema enzimático importante para funciones fisiológicas, que pueden verse afectadas por la administración de determinados fármacos. Por ejemplo, algunas personas presentan un déficit de la enzima metahemoglobín-reductasa, que se encarga de regenerar la metahemoglobina para transformarla en hemoglobina. Si se acumula la metahemoglobina, en detrimento de la hemoglobina, los eritrocitos pierden capacidad de transporte de oxígeno y, en consecuencia, se produce una hipoxia tisular. Si

a un paciente con déficit de metahemoglobín-reductasa (metahemoglobinemia hereditaria) se le administra un fármaco con actividad pro-oxidante, como los nitratos o las sulfamidas, se producirá una acumulación de metahemoglobina, incluso con dosis de fármaco inferiores a las habituales.

Una característica de este tipo de reacciones es que aparecen en un número reducido de pacientes, ya que la anomalía genética responsable es, precisamente, poco frecuente. Por este motivo son difíciles de detectar, especialmente si se refieren a fármacos de reciente introducción en el mercado. En ocasiones han de pasar varios años, hasta que no se han tratado miles de pacientes, para que se pueda detectar este tipo de reacción adversa.

La Farmacogenética es la parte de la Farmacología que estudia los factores genéticos que determinan el comportamiento peculiar de los fármacos en el organismo.

■ Reacciones de tipo alérgico

En general, los fármacos no poseen estructuras moleculares que les confieran carácter antigénico, pero al ser administrados al organismo, ellos o alguno de sus metabolitos, actúan como haptenos que, al combinarse con proteínas propias del organismo, adquieren carácter de antígeno. En estas circunstancias, muchos fármacos pueden causar reacciones de tipo alérgico.

Las reacciones adversas de carácter alérgico requieren que el paciente adquiera previamente un estado de hipersensibilidad al fármaco, es decir, que desarrolle anticuerpos. Esta reacción puede aparecer muy pronto, tras un primer y único contacto con el fármaco, o aparecer después

de haber administrado el fármaco en diversas ocasiones. Una vez el paciente se ha vuelto «hipersensible» (alérgico) al fármaco, tras una nueva administración aparecerá la reacción de tipo alérgico. No es infrecuente que un paciente sea alérgico a un fármaco después de varios años de haber estado tomándolo sin problemas. En otras ocasiones, la sensibilización aparece ya después de un único contacto.

Las reacciones alérgicas a los fármacos se presentan con un amplio espectro de gravedad. Abarcan desde una simple urticaria localizada, hasta el grave y potencialmente mortal shock anafiláctico. Es muy importante recordar que un fármaco puede ser muy poco tóxico, aún administrándolo a dosis muy elevadas, pero ser capaz de matar a muchos pacientes a través de una reacción alérgica. La penicilina es, probablemente, el antibiótico menos tóxico que se conoce; en cambio, ha matado a miles de personas a causa de su capacidad para producir reacciones alérgicas muy graves.

Así pues, hay que diferenciar entre *efecto tóxico* y *reacción alérgica*.

Las reacciones alérgicas a los fármacos pueden producirse como consecuencia de alguno de los cuatro mecanismos fundamentales de este tipo de reacción, válidas para cualquier tipo de alergia, que se describen en la [tabla 4-3](#).

- *Reacciones de tipo I.* Tienen carácter anafiláctico y se presentan de forma inmediata. En ellas se produce liberación de histamina y de otros mediadores tisulares y se pueden presentar con un amplio espectro de reacciones: prurito, urticaria, rinitis, espasmo bronquial, hasta el shock anafiláctico, que puede ser mortal.
- *Reacciones de tipo II.* Tienen carácter citotóxico, afectando básicamente a las células de la sangre. Se manifiestan con anemia hemolítica, trombocitopenia y leucocitopenia o agranulocitosis.

Tabla 4-3 Tipos de reacciones alérgicas

<i>Tipo I</i>	Anafiláctico y presentación inmediata. Liberación de histamina. Desde un simple prurito hasta shock anafiláctico.
<i>Tipo II</i>	Citotóxico. Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.
<i>Tipo III</i>	Presentación más lenta. Afectación de la pared vascular. Enfermedad del suero. La gravedad depende del órgano afectado.
<i>Tipo IV</i>	Aparición muy tardía. Reacción diferida por sensibilización de linfocitos. Dermatitis de contacto.

- *Reacciones de tipo III.* El proceso de presentación es más lento que en los dos casos anteriores. Se afecta la pared de los vasos, lesionándose el endotelio. Una forma habitual de presentación es la denominada «enfermedad del suero». Si los vasos afectados se encuentran en algún tejido u órgano vital, pueden ser muy graves.
- *Reacciones de tipo IV.* De presentación más lenta que las anteriores. Es una reacción de tipo diferido, ya que primero se sensibilizan linfocitos que, posteriormente, infiltran los tejidos y desencadenan una reacción inflamatoria tisular. Una forma clínica habitual de este tipo de reacciones es la dermatitis de contacto.

■ TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La tolerancia y la dependencia son situaciones adversas, que se presentan con determinados fármacos, y que dependen

no sólo de las propiedades farmacológicas del fármaco sino también de las características del paciente.

Con el término **tolerancia** se describe una situación que aparece en el transcurso de un tratamiento, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la eficacia del fármaco. En esta situación hay que ir aumentando continuamente la dosis de fármaco para obtener el mismo efecto inicial. Las causas de este problema son fundamentalmente de dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

■ Causas farmacocinéticas de la tolerancia

El incremento del metabolismo del fármaco es una causa habitual de tolerancia. Si por cualquier circunstancia, en el transcurso de un tratamiento, aumenta el metabolismo de un fármaco, sus concentraciones plasmáticas disminuirán y su efecto también disminuirá. Se trata de una situación similar a la que ocurriría si se disminuyera la dosis del fármaco. Muchos fármacos son capaces de estimular su propio metabolismo, aumentando la síntesis de las enzimas encargadas de su biotransformación. Con este tipo de fármacos, no es infrecuente que tengamos que ir aumentando paulatinamente la dosis, hasta obtener los efectos deseados.

En otras ocasiones, el aumento del metabolismo de un fármaco es inducido por otro fármaco que se añade al tratamiento inicial. Si este segundo fármaco es capaz de incrementar el metabolismo del primero, su efecto disminuirá. Existen situaciones en las que puede incrementarse la excreción del fármaco, por ejemplo, si se añaden diuréticos. En este caso también habrá que aumentar la dosis del fármaco. Estos dos casos son ejemplos de interacciones farmacológicas (ver capítulo 5).

■ Causas farmacodinámicas de la tolerancia

Los fármacos ejercen sus efectos a través de mecanismos de acción específicos, sobre estructuras y sistemas celulares denominados receptores. Tras la interacción fármaco-receptor, ocurren diversos procesos de activación o inhibición de mecanismos intracelulares, para traducir la activación del receptor a procesos específicos de cada célula. En ocasiones ocurre que la excesiva estimulación de los receptores, por parte del fármaco, ocasiona reacciones de inhibición de los mecanismos intracelulares ligados a la respuesta farmacológica. Por ejemplo, una célula excesivamente estimulada por un fármaco puede responder con una disminución de la síntesis de nuevas moléculas de receptor. Como consecuencia, en cuestión de pocos días, los efectos del fármaco disminuirán. En estas circunstancias es difícil que el incremento de la dosis consiga recuperar el efecto que se obtenía inicialmente.

■ Dependencia

La **dependencia** es una situación por la cual el individuo que ha estado en contacto más o menos reiterado con el fármaco no puede prescindir de él. Esta situación es propia de las sustancias de abuso.

La administración reiterada de las sustancias de abuso ocasiona procesos de adaptación en las estructuras celulares, lo cual determina nuevas situaciones de equilibrio funcional. Si, en esta nueva situación, deja de administrarse bruscamente el fármaco, se rompe esta situación de equilibrio y aparece lo que se conoce con el nombre de **síndrome de abstinencia** o de «retirada».

La tolerancia y la dependencia son dos procesos independientes, con bases moleculares distintas, no obstante es habitual

Tabla 4-4 Clasificación de las reacciones adversas

Tipo de reacción	Características	Ejemplos	Actuación
A: Relacionadas con la dosis	Frecuentes, relacionadas con la acción farmacológica, previsibles, mortalidad baja	Toxicidad: digitálicos, síndrome serotoninérgico. Efectos colaterales	Reducir la dosis o suspender el tratamiento. Tener en cuenta los efectos de tratamientos concomitantes
B: No relacionadas con la dosis	Poco frecuentes, sin relación con la acción farmacológica, imprevisibles, mortalidad elevada	Reacciones alérgicas. Reacciones por idiosincrasia	Suprimir el fármaco y evitarlo en el futuro
C: Relacionadas con la dosis y la duración del tratamiento	Poco frecuentes, relacionadas con la acumulación de dosis	Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por los corticoides	Reducir la dosis o suprimir el tratamiento
D: Relacionadas con la duración del tratamiento	Poco frecuentes, normalmente relacionadas con la dosis y se manifiestan después de un tiempo de tratamiento	Teratogénesis, carcinogénesis, disquinesia tardía	Generalmente sin tratamiento posible
E: Síndrome de abstinencia	Poco frecuentes, aparecen al suprimir el tratamiento	Abstinencia a opiáceos, isquemia miocárdica al retirar β -bloqueantes	Reiniciar el tratamiento y suspenderlo lentamente
F: Fracaso terapéutico inesperado	Frecuente, relacionado con la dosis, a menudo debido a interacciones	Dosis inadecuada de un anticonceptivo oral, especialmente si se da junto con inductores enzimáticos	Aumentar la dosis, tener en cuenta tratamientos concomitantes

que vayan asociados en los casos de abuso de sustancias; es decir, en casos de dependencia suele haber tolerancia.

Aunque el término «dependencia» se reserva para definir la situación desesperada de búsqueda de una sustancia por parte de la persona adicta, no es menos cierto que existen sustancias de uso terapéutico

habitual que también inducen a un consumo exagerado, que recuerda al de las sustancias de abuso. Es el caso de medicamentos como los laxantes, los analgésicos de tipo no narcótico, los antiácidos, etc. Por otra parte, sustancias no adictivas son capaces de desencadenar un síndrome de retirada si se suspenden bruscamente, como

ocurre con los nitritos o las hormonas de tipo corticosteroide. En este último caso, hay que recordar que la administración prolongada de cantidades importantes de glucocorticoides provoca una atrofia progresiva de la cápsula suprarrenal, por la interrupción continuada de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa); si se interrumpe la administración del corticoide se producirá un «síndrome de retirada» grave, por la falta de producción de corticoides endógenos.

Las manifestaciones clínicas de la dependencia y del síndrome de abstinencia son características de cada sustancia adictiva. En general, se distinguen dos grandes grupos: los de las sustancias depresoras, como la morfina y los opioides en general, y los de las sustancias estimulantes, como la cocaína y las anfetaminas. La dependencia a una sustancia adictiva requiere un tratamiento de deshabituación específico para cada sustancia.

Existen otras maneras de clasificar las reacciones adversas de los medicamentos y algunas de estas clasificaciones pretenden sistematizar de manera exhaustiva todas las formas posibles. En este sentido, recientemente se publicó una clasificación de reacciones adversas, que se recoge en la [tabla 4-4](#) (8).

Como vemos, en esta clasificación no se consideran los efectos secundarios ni la tolerancia. Por otra parte, se incluye como reacción adversa el fracaso terapéutico, generalmente debido a interacciones farmacológicas, que se comentan en el próximo capítulo.

■ FARMACOVIGILANCIA

Las reacciones adversas debidas al uso de medicamentos constituyen un verdadero problema social, sanitario y económico. Por esta razón, las administraciones sanitarias disponen de mecanismos y sistemas

administrativos para detectar, analizar y evitar este tipo de problemas. La parte de la Farmacología que se encarga de estos aspectos se denomina **farmacovigilancia** que, según una publicación reciente de la OMS «Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines WHO, 2004» (9), se considera que la Farmacovigilancia «es la ciencia y el conjunto de actividades que tratan de la detección, valoración, comprensión y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otro problema relacionado con los fármacos, sustancias herbarias, medicamentos tradicionales y complementarios, derivados de la sangre, productos biológicos, instrumental médico y vacunas. Siendo sus objetivos:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos y con las intervenciones médicas y paramédicas
- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de medicamentos
- Contribuir a la valoración del beneficio, daño, efectividad y riesgo de los medicamentos promoviendo su utilización segura, racional y más efectiva (incluyendo la relación coste-eficacia), y
- Promover el conocimiento, la educación y la formación clínica en farmacovigilancia y su comunicación eficaz al público en general.»

En pocas palabras, la **Farmacovigilancia** es la parte de la Farmacología que se encarga de controlar el uso racional de los medicamentos una vez éstos se han comercializado, mediante la detección y la valoración de los efectos adversos que puedan aparecer a lo largo de su utilización terapéutica habitual.

Todos los profesionales relacionados con la salud pueden y deben participar en las tareas de Farmacovigilancia. El médico prescriptor, el farmacéutico dispensador, el diplomado en enfermería, que muchas

veces, es el encargado de administrar el medicamento al paciente, y el fisioterapeuta, que está en estrecho contacto con el paciente, todos ellos pueden participar activamente en las tareas de Farmacovigilancia.

Para detectar los efectos adversos de los medicamentos pueden utilizarse métodos **retrospectivos** o **prospectivos**. Mediante los métodos prospectivos se pretende detectar los posibles efectos adversos del medicamento durante su período de comercialización, ya sea simplemente manteniendo una actitud de alerta general en la práctica clínica diaria, ya sea diseñando estudios específicos y controlados sobre grupos concretos de pacientes y para determinados tipos de fármacos.

Los métodos retrospectivos se basan en el análisis de documentación existente previamente, a partir de la cual se pueden obtener conclusiones acerca de los posibles efectos adversos de un determinado fármaco. Esta documentación incluye historias clínicas, ensayos previos, bases de datos de un determinado medicamento, bases de datos de servidores de farmacovigilancia, etc.

■ **Notificación voluntaria de las reacciones adversas**

El personal sanitario debe disponer de sistemas de notificación de reacciones adversas, mediante impresos adecuados, que se envían a los organismos competentes. En España y en el Reino Unido este impreso es de color amarillo, por lo que se conoce con el nombre de «tarjeta amarilla». Cada país tiene establecido un circuito de información específico; en España existen centros de Farmacovigilancia en cada comunidad autónoma, encargados de procesar todos los datos recibidos y, en todo caso, llegar a la conclusión de si realmente la reacción adversa notificada es atribuible o no al medicamento.

Las informaciones y conclusiones recogidas en las comunidades autónomas se transfieren a la Agencia Española del Medicamento, ésta las envía a la Agencia Europea del Medicamento y ésta a su vez lo comunica a la Organización Mundial de la Salud.

La notificación voluntaria de las reacciones adversas funciona como un sistema de retroalimentación, de tal manera que la información recogida por los profesionales del ámbito sanitario y transmitida a los organismos encargados de evaluarla, revierte finalmente sobre dichos profesionales para un uso más racional del medicamento.

FARMACOVIGILANCIA



■ **CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA**

El fisioterapeuta está en estrecho contacto con pacientes que, en mayor o menor medida, consumen medicamentos. La rehabilitación se va extendiendo a numerosas situaciones clínicas y no se limita a tra-

tar y recuperar las disfunciones del aparato locomotor. La rehabilitación se aplica a pacientes con traumatismos, a pacientes con insuficiencia respiratoria, cardíaca y renal, a pacientes con incontinencia urinaria o intestinal, a pacientes con procesos degenerativos, a pacientes con dificultades en el habla, etc. Es decir, el fisioterapeuta tratará con pacientes que pueden tomar fármacos pertenecientes a diversos grupos farmacológicos: analgésicos, relajantes musculares, anti-inflamatorios, antibióticos, broncodilatadores, cardiotónicos, hipotensores, dilatadores coronarios, fármacos activos sobre el sistema nervioso central, anabólicos, corticosteroides, etc.

Por esta razón, el fisioterapeuta debe:

- recordar los principales efectos adversos de los grupos farmacológicos que puedan tomar sus pacientes.
- aprovechar su relación con el paciente para intentar valorar los beneficios o las reacciones adversas de los medicamentos que toma el paciente.
- advertir al paciente de los posibles efectos adversos que pueden aparecer con los medicamentos que le han prescrito, especialmente si los asocia con otros fármacos sin conocimiento del médico (ver capítulo 5).
- aprender a detectar las posibles reacciones adversas en sus pacientes para que sean comunicadas al médico prescriptor.
- colaborar, en fin, con el paciente y todos los implicados en el ámbito sanitario para un uso correcto de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meadows M. "Pregnancy and the drug dilemma" [en línea]. FDA Consumer Magazine. Mayo-Junio 2001. <http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html>. [Consulta: 4 septiembre 2007].

2. Lo WY. y Friedman JM. Teratogenicity of Recently Introduced Medications in Human Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 465-73.
3. World Health Organization. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting [en línea]: Technical Report n° 498, 1972. Ginebra, Suiza: 1972. <<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/investigator1.pdf>> [Consulta: 4 septiembre 2007]
4. Brennan TA., Leape LL., Laird NM. et al: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324(6): 370-376.
5. Fortescue EB., Kaushal R., Landrigan CP. et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1): 722-729.
6. Gurwitz JH., Field TS., Harrold LR. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289(9): 1107-1116.
7. Leape LL., Brennan TA., Laird N. et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324(6): 377-384.
8. Edwards IR., Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2003; 356: 1255-1259.
9. World Health Organization (WHO). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines [en línea]. Ginebra, Suiza: 2004. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf> [Consulta: 4 septiembre 2007].

LECTURAS GENERALES RECOMENDADAS

1. Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. Farmacología humana. IV ed. Barcelona, Masson, 2003.
2. Stockley IH. Interacciones Farmacológicas. 2ª edición española. Barcelona, Pharma Editores S.L., 2007.
3. Lee A. Reacciones adversas a los medicamentos. Barcelona, Pharma editores S.L., 2007.

Capítulo 5

Interacciones farmacológicas

J. Mallol Mirón

■ INTRODUCCIÓN

Una interacción es cualquier modificación de los efectos propios de un fármaco, debido a la presencia de otro fármaco. Se ha comprobado que la fisioterapia, algunos alimentos, bebidas, fitoterapia o incluso agentes ambientales pueden también ser causa de interacciones con los fármacos.

No todas las interacciones farmacológicas tienen consecuencias negativas. De hecho, en terapéutica, en muchas ocasiones se prescriben asociaciones de fármacos con el fin de obtener un beneficio superior al que se derivaría de administrar un sólo fármaco.

Un ejemplo típico de interacción farmacológica es el descrito en el capítulo 4: un paciente está en tratamiento crónico con una dosis correcta de un anticoagulante oral. Su tiempo de protrombina se mantiene dentro de unos límites aceptables, evitando la formación de trombos sin que lleguen a producirse hemorragias. Si este paciente, sin modificar la dosis de anticoagulante, recibe otro fármaco que inhiba el metabolismo del anticoagulante (por ejemplo, un anti-inflamatorio como la fenilbutazona), aumentará la concentración plasmática de éste y aumentará el riesgo de hemorragias. Se habrá producido una interacción farmacológica entre el anticoagulante y la fenilbutazona, con riesgo para la vida del paciente.

En este capítulo se tratan las interacciones farmacológicas que se producen en el propio organismo. Existe otro tipo de posibles interacciones entre dos o más sustancias, que se producen fuera del organismo. Son las denominadas «incompatibilidades farmacéuticas», como las que ocurren cuando se mezclan dos o más sustancias incompatibles en un mismo suero inyectable y alguna de ellas puede precipitar o quedar inactiva farmacológicamente. Se trata de una incompatibilidad físico-química que compete básicamente al colectivo farmacéutico y de enfermería, y las normas que rigen la preparación de sueros para inyección deben prever las posibles incompatibilidades.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacocinética

Interacción farmacodinámica

Inducción enzimática

Inhibición enzimática

Efecto agonista

Efecto antagonista



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

La mayoría de fármacos se administran por vía oral y se absorben en la mucosa gástrica o intestinal. Las constantes de absorción de cada fármaco se definen tras su administración de forma aislada; la administración de un fármaco de forma simultánea con otro u otros fármacos puede alterar de modo significativo sus constantes de absorción. Generalmente, las consecuencias de una interacción sobre los procesos de absorción conducen a una disminución de la absorción del fármaco afectado, ya sea de la cantidad total absorbida o de la velocidad de absorción.

La disminución de la cantidad total absorbida siempre implicará un riesgo de disminución del efecto terapéutico, tanto mayor cuanto más importante sea la disminución de la cantidad total absorbida. En cambio, una menor rapidez en el proceso de absorción, sin alteración sustancial de la cantidad total absorbida, puede no tener repercusiones importantes (caso de fármacos que se administran en dosis múltiples y de forma continuada) o, por el contrario, afectar seriamente la eficacia del tratamiento, cuando el fármaco debe absorberse con rapidez (en caso de administración única, como los hipnóticos o analgésicos).

Las interacciones farmacológicas en los procesos de absorción digestiva de fármacos pueden ser de varios tipos:

- Una forma relativamente frecuente son los cambios de pH del medio gastrointestinal. Muchos fármacos son ácidos o bases débiles, y que pueden estar en forma más o menos ionizada, según sea el pH del medio en el que se encuentran. En el caso del tubo digestivo, los fármacos de naturaleza ácida se encuentran menos ionizados cuanto menor es el valor del pH, son más liposolubles y, por tanto, se absorben mejor en los tramos altos del tubo digestivo. Por el contrario, los fármacos de naturaleza básica, se absorben mejor cuanto

más alto es el valor del pH, es decir, en los tramos más bajos del tubo digestivo. Por ejemplo, los salicilatos se absorben peor cuando el pH digestivo aumenta, como cuando el paciente está tomando antiácidos o inhibidores de la secreción ácida gástrica (antihistamínicos H_2 o inhibidores de la bomba de protones).

- En otras ocasiones, un aumento del pH gástrico por la administración concomitante de antiácidos o inhibidores de la secreción ácida, influye negativamente sobre la absorción de otros fármacos por otras causas diversas. Por ejemplo, las benzodiazepinas se absorben más lentamente en presencia de antiácidos debido a un retraso en el vaciamiento gástrico. Algunos antimicóticos azólicos, como el ketoconazol, son bases poco solubles que necesitan formar un hidrocloreuro soluble en el estómago para disolverse y poder absorberse correctamente; en pacientes que toman antiácidos o inhibidores de la secreción ácida gástrica, la absorción de estos antimicóticos se ve comprometida.
- Otra causa de alteración de la absorción digestiva debida a una interacción, consiste en la formación de complejos entre el fármaco afectado y otras sustancias o fármacos, que impiden su absorción. Es típico el ejemplo de la formación de complejos entre antibióticos del tipo de las tetraciclinas y los derivados ricos en calcio (productos lácteos), que provocan una disminución de la absorción del antibiótico. El alendronato y otros bisfosfonatos, fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, forman complejos con algunos antiácidos y con los suplementos de calcio, con lo que disminuye su absorción; por lo tanto, su administración conjunta debe evitarse y los bisfosfonatos deben administrarse con una diferencia de tiempo suficiente con estos otros fármacos que inhiben su absorción.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan TA., Leape LL., Laird NM. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991; 324(6): 370-376.
2. Gurwitz JH., Field TS., Harrold LR. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA 2003; 289(9): 1107-1116.
3. Leape LL., Brennan TA., Laird N. et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 1991; 324(6): 377-384.
4. Fortescue EB., Kaushal R., Landrigan CP. et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics 2003; 111(4 Pt 1): 722-729.
5. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 2ª ed. española. Barcelona, Pharma Editores S.L., 2007.
6. Ciccone CD. Basic pharmacokinetics and the potential effect of physical therapy interventions on pharmacokinetic variables. Phys Ther 1995; 75(5): 343-351.

Capítulo 6

Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo

C. Mestres Miralles, M. Duran Hortolà y V.T. Segarra Vidal



El sistema nervioso autónomo está compuesto por el sistema parasimpático y el sistema simpático. Se encarga de regular funciones corporales involuntarias a nivel de órganos vitales. La acetilcolina es el neurotransmisor de las neuronas del sistema parasimpáticos. La noradrenalina es el neurotransmisor en las fibras postganglionares del sistema simpático. Los fármacos que actúan en el sistema nervioso autónomo producen efectos similares a los neurotransmisores (fármacos colinérgicos y adrenérgicos) a través de la unión al receptor de los correspondientes neurotransmisores o a través del bloqueo de enzimas implicados en su metabolismo. Otros fármacos actúan bloqueando los receptores de acetilcolina o noradrenalina (anticolinérgicos y bloqueantes adrenérgicos). Por lo tanto los efectos farmacológicos de estos fármacos son muy variados, al igual que sus indicaciones que van desde el tratamiento de la hipertensión arterial, el asma, glaucoma, etc.

PALABRAS CLAVE

Sistema Nervioso Autónomo

Simpático

Parasimpático

Adrenérgicos

Colinérgicos

Anticolinérgicos

Acetilcolina

Adrenalina

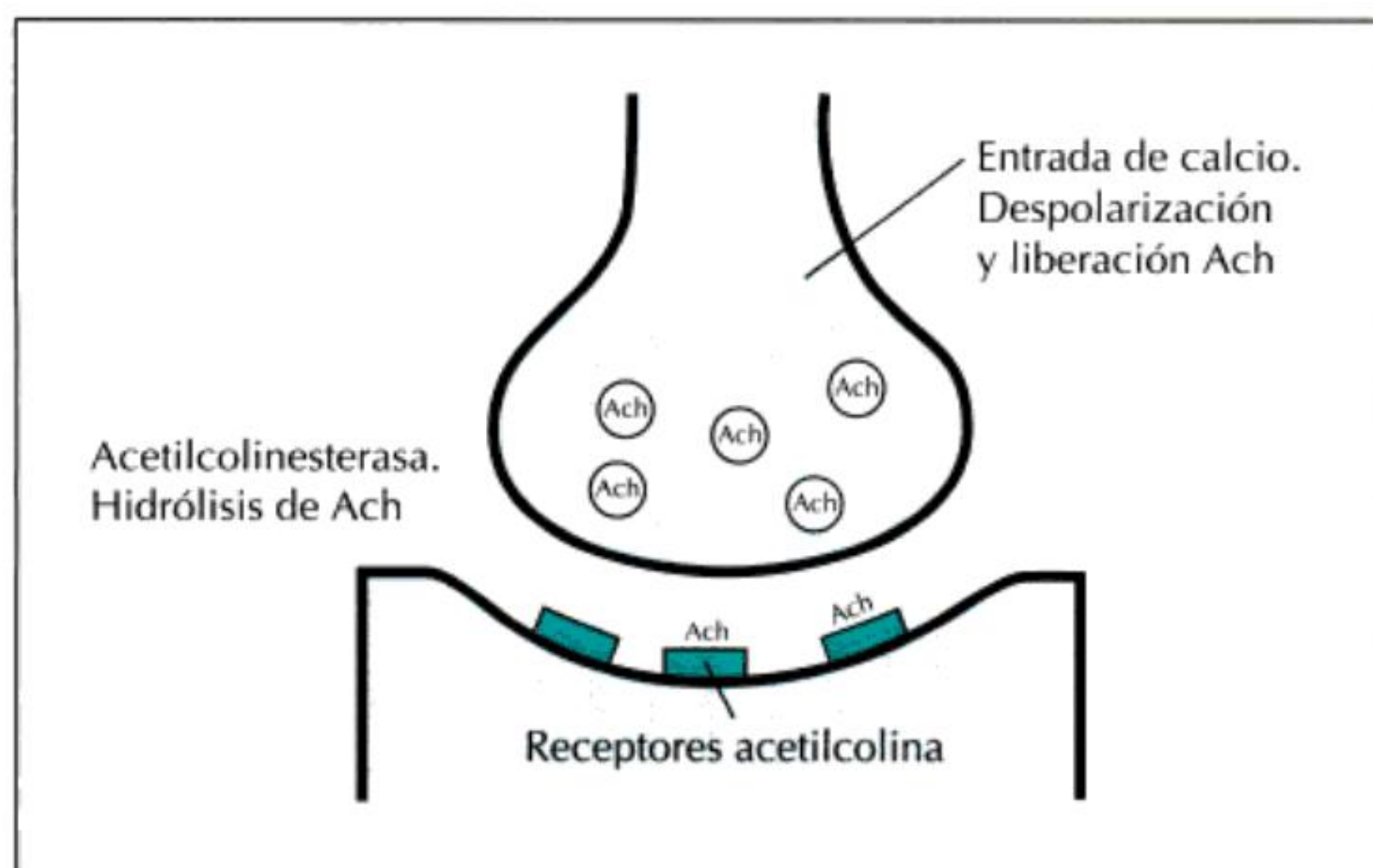
Noradrenalina

■ INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo se encarga de regular las funciones de los órganos vitales (sistema cardiovascular, respiratorio, urinario, etc.); está compuesto por el sistema simpático y el sistema parasimpático.

■ Sistema nervioso autónomo parasimpático

La transmisión nerviosa en el sistema parasimpático se realiza mediante el neurotransmisor acetilcolina (Ach) (figura 6-1). Los receptores preganglionares se denominan nicotínicos, debido a que la nicotina tiene efectos agonistas sobre ellos. Los receptores a nivel de



◀ **Figura 6-1**
Esquema del espacio sináptico de una terminación nerviosa del sistema parasimpático

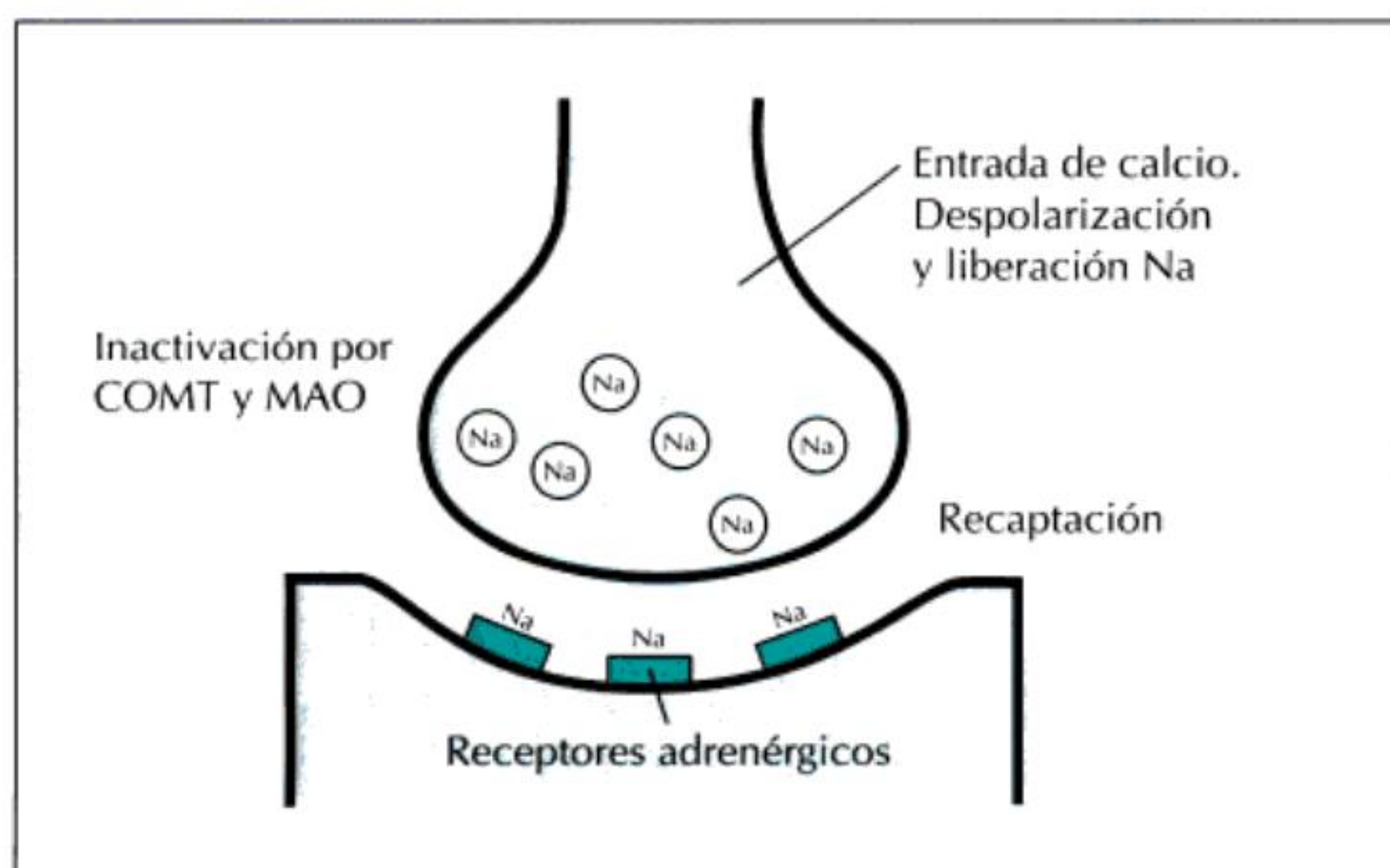
los órganos efectores se denominan muscarínicos, debido a que la muscarina (producto tóxico de la seta *Amanita muscaria*), estimula estos receptores. La unión de la acetilcolina a su receptor en el órgano efector produce los efectos relacionados en la tabla 6-1. Puede observarse que los procesos que controla el sistema parasimpático son los predominantes en situaciones de reposo y de asimilación de energía en el organismo.

■ Sistema nervioso autónomo simpático

La transmisión en este caso se realiza en la neurona preganglionar mediante la

acetilcolina y en la postganglionar mediante la adrenalina o noradrenalina (NA) (figura 6-2). En el sistema simpático existen diferentes tipos de receptores para la adrenalina y noradrenalina (α y β). Cada uno de ellos se diferencia en α_1 y α_2 , β_1 y β_2 . Los receptores α_1 , β_1 y β_2 se encuentran en el órgano efector. Los receptores α_2 se encuentran en la neurona presináptica; tienen funciones de autorregulación, dado que la unión de la adrenalina y noradrenalina a estos receptores produce un efecto de autoinhibición de su liberación.

Los efectos del sistema nervioso simpático están relacionados con las situaciones de actividad o estrés (tabla 6-1).



◀ **Figura 6.2**
Esquema del espacio sináptico de una terminación nerviosa del sistema simpático



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

ma cardiovascular, especialmente si el paciente es mayor de 60 años.

- Las personas mayores pueden presentar especial sensibilidad a los anticolinérgicos (atropina) apareciendo excitación, confusión mental, retención urinaria.
- La sequedad de boca de los pacientes es muy molesta, se resuelve con facilidad a base de pequeños sorbos de agua.
- Otro factor a tener en cuenta es que puede aparecer somnolencia, confusión y visión borrosa. Hay que evitar la existencia de obstáculos (sillas, mesas, objetos, ...) para evitar la caídas.
- Pueden presentarse ftofobia, en este sentido una habitación con luz tenue (sobretudo en días muy soleados) está indicada para la realización de ejercicios. En todo caso la utilización de gafas de sol puede ayudar a estos pacientes a tener una mejor autonomía de la misma manera que planificar las sesiones de fisioterapia en horas de baja insolación (primeras horas de la mañana o tarde avanzada) a ser posible antes de la dosis.

Igual que hemos comentado para los fármacos del sistema parasimpático hay que discriminar el grupo de pacientes que reciban tratamiento simpaticomimético del otro grupo de pacientes que puedan recibir tratamiento simpaticolítico. Se trata precisamente de situaciones opuestas.

Simpaticomiméticos

Como es lógico la valoración de la actuación del fisioterapeuta estará en relación con el motivo por el cual se toma la medicación. Evidentemente es diferente una administración sistémica de una tópica (como anticongestivo nasal).

- La valoración de las constantes vitales (tensión, frecuencia cardiaca, respirato-

ria, ...). Los fármacos pueden tomarse ante episodios de hipotensión, por lo tanto dosis insuficientes o excesivas pueden provocar hipo o hipertensión. Pueden aparecer taquicardias ante las cuales se deberá interrumpir la sesión.

- En el caso de anestesia local o infiltración su capacidad vasoconstrictora favorece la duración del efecto deseado, que permite manipular zonas del cuerpo con menor sensación dolorosa.
- La respuesta al ejercicio de estos pacientes se ve afectada por la medicación que están tomando.

Simpaticolíticos

La planificación dependerá de la patología tratada. La tensión arterial ha de ser controlada al inicio, durante y al final de la sesión de fisioterapia.

- En este sentido existe riesgo de caída por hipotensión ortostática. Hipotensión que viene caracterizada por desorientación, pérdida de equilibrio; por tanto como criterio general los cambios de postura no se deben realizar de forma rápida. Pasar del tendido supino a sentado y bipedestación con períodos de descanso de unos minutos entre ellos.
- Vigilar la respuesta al ejercicio de los pacientes, puede aparecer broncoconstricción y vasoconstricción periférica.
- En el caso de preparaciones oftálmicas para el tratamiento del glaucoma, las mismas consideraciones indicadas anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Page CP. et al. Farmacología Integrada. 2ª edición Harcourt Brace. Madrid, 1999
2. Goodman y Gilman, eds., Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ª edición. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2003.

Capítulo 7

Farmacología de la musculatura esquelética

C. Mestres Miralles, M. Duran Hortolà y E. Botella Amengual



Los relajantes musculares empleados en el tratamiento de la espasticidad permiten obtener un incremento en la calidad de vida de los pacientes tratados. La introducción de la Toxina botulínica ha representado un importante avance especialmente en los pacientes afectados de parálisis cerebral. La utilización de estos fármacos debe realizarse de forma muy precisa a fin de optimizar al máximo los resultados y evitar reacciones adversas. El tratamiento de fisioterapia tiene una importancia capital en estas patologías y debe estar perfectamente coordinado con el tratamiento farmacológico.

PALABRAS CLAVE

Espasticidad

Toxina botulínica

Baclofeno

Fenol

Neurolítico

Benzodiazepinas

Dantroleno

Relajante muscular

■ RELAJANTES MUSCULARES

■ Introducción

Los relajantes musculares están indicados para tratar procesos asociados a hipertonía muscular, específicamente la espasticidad y los espasmos musculares. Los fármacos tratados en este capítulo tienen como objetivo disminuir la excitabilidad y la contracción a nivel de la médula espinal, en la placa motora o incluso a nivel del mismo músculo.

Tratamiento de la espasticidad

Cuando se produce un daño en las vías motoras del sistema nervioso central, la parálisis resultante lleva a que algunos músculos se inmovilicen en una posición reducida. El acortamiento muscular es la primera consecuencia de la espasticidad. El daño en las vías descendentes provocará también un desequilibrio en la reactividad espinal que sufrirá una serie de cambios después de un tiempo. Estos

cambios se manifestarán en contracturas musculares anormales y respuestas reflejas anormales, que definen a la espasticidad. Por lo tanto, la espasticidad y la hipertonía muscular continuarán agravando la contractura. Las características más notables de la espasticidad son las contracturas, posturas anormales y dolor.

Para valorar la espasticidad se utilizan diversas escalas, siendo la más conocida la de Ashworth. Estas escalas se utilizan también para valorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos.

La hipertonía muscular producida por lesiones en las vías motoras centrales es muy difícil de tratar. En ciertas patologías, como las embolias o traumatismos cerebrales, la hiperactividad muscular no está distribuida por igual en todo el cuerpo. En estos casos los tratamientos locales son más efectivos. En otros casos como la esclerosis múltiple o traumatismos en la médula espinal, en la que la distribución de la espasticidad es más difusa, los tratamientos sistémicos suelen ser más efectivos.

Existen numerosos fármacos con probada eficacia en la reducción de las contracturas, pero ninguno de ellos presenta una utilidad elevada en la reducción de la hipertonía muscular. Además, todos estos fármacos presentan reacciones adversas.

Los mecanismos y lugares de acción de estos fármacos todavía no están totalmente esclarecidos. Se supone que probablemente alteren la función de los neurotransmisores a nivel del SNC o que tienen efectos a nivel neuromuscular periférico.

Clasificación

- Relajantes musculares que actúan a nivel del SNC:
 - Fármacos que actúan a nivel de los receptores del GABA.
 - Otros fármacos que actúan a nivel del SNC.

- Relajantes musculares que actúan a nivel del Sistema Nervioso Periférico (SNP):
 - Fármacos que no producen daño estructural
 - Fármacos que producen daño estructural

Relajantes musculares que actúan a nivel del SNC

Fármacos que actúan a nivel de los receptores del GABA

El ácido gamma amino butírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio del SNC. Cuando se libera por parte de interneuronas, se une a receptores en las membranas neuronales. Los receptores del GABA se dividen en 2 tipos. Los GABA_A, que son post-sinápticos y están ligados a los canales de cloro y los GABA_B, que no están tan bien caracterizados y parecen estar localizados a nivel pre-sináptico.

El receptor GABA_A, está formado por diferentes subunidades, que rodean a un canal de cloro. Cuando el GABA se une a este receptor el canal de cloro se abre y se produce una hiperpolarización de la membrana neuronal que inhibe la transmisión nerviosa (1, 2).

Benzodiazepinas

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas, se producen potenciando el efecto del GABA a nivel de los receptores GABA_A.

La duración del efecto depende de la velocidad del metabolismo hepático y de la existencia de metabolitos activos (ver capítulo 8).

En el tratamiento de la espasticidad las benzodiazepinas más utilizadas son el diazepam, clorazepato dipotásico, clonazepam y ketazolam todas ellas de acción larga. Su administración es por vía oral.

Las características principales de estas benzodiazepinas, en el tratamiento de la espasticidad, se relacionan en la [tabla 7-1](#).
La reacción adversa más importante es la depresión del SNC. Producen sedación, reducen la coordinación motora y reducen las funciones intelectuales, la atención y la memoria. Además producen síndrome de abstinencia si se retira el tratamiento abruptamente ya que se produce adicción física durante su utilización.

Baclofeno

El Baclofeno actúa uniéndose a los receptores GABA_B. La unión al receptor pre-sináptico produce una hiperpolarización de la neurona, reduciéndose la liberación de neurotransmisores excitadores.

EFICACIA CLÍNICA:

En diversos estudios este fármaco se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple y traumatismos de la médula espinal. En general reduce los síntomas positivos de la espasticidad tales como espasmos, resistencia a los estiramientos y clonus. Sin embargo prácticamente no se evidencian beneficios a nivel de habilidades funcionales, en la deambulaci3n y las actividades diarias.

Tambi3n produce efectos positivos al facilitar la realizaci3n de manipulaciones pasivas por parte del fisioterapeuta.

REACCIONES ADVERSAS:

Est3n relacionadas con sus efectos depresores sobre el SNC, incluyen sedaci3n, letargia y fatiga. Puede producir disminuci3n de la concentraci3n y de la memoria en pacientes de edad avanzada, adem3s de confusi3n, mareos y náuseas.
Otra reacci3n adversa habitual es la aparici3n de debilidad muscular, siendo esta reacci3n adversa m3s negativa para los pacientes con mayor capacidad funcional.

ADMINISTRACI3N Y DOSIFICACI3N:

Por v3a oral la dosis inicial suele ser de 5 mg tres veces al d3a. La dosis se va incrementado hasta obtener una respuesta 3ptima, siendo la dosis de mantenimiento entre 15-100 mg/d3a.
Cuando los pacientes con espasticidad no responden al tratamiento oral, el baclofeno se puede administrar por v3a intratecal. Es especialmente 3til en pacientes no ambulatorios cuando el mayor problema limitante es la hiperactividad en las extremidades inferiores. Hasta el momento se ha estado utilizando principalmente en

Tabla 7-1 Características de las principales benzodiazepinas utilizadas en el tratamiento de la espasticidad

	ES*	TE*	TC*	Embolia*	PC*	Dosis inicial	Dosis máxima
Diazepam	+	+		+/-	+	2-5 mg/12 h	60 mg
Clorazepato	+			+		5 mg/12 h	20 mg
Clonazepam	+					0,5 mg	3 mg
Ketazolam		+		+	+	10 mg/8 h	30-60 mg

* Eficacia en el tratamiento.
ES: esclerosis múltiple. TE: traumatismo espinal. TC: traumatismo cerebral. PC: parálisis cerebral

pacientes con parálisis cerebral y daño cerebral.

Consiste en la implantación subcutánea a nivel abdominal de una bomba, con un catéter implantado a nivel del espacio subaracnoideo. El hecho de administrar el fármaco directamente en el lugar de acción permite obtener mayores concentraciones de fármaco utilizando dosis más bajas. La bomba puede recargarse con una solución de baclofeno, generalmente una vez al mes. La dosis se ajusta hasta obtener un máximo efecto con la menor debilidad muscular posible.

La administración intratecal está contraindicada en pacientes con infecciones activas y úlceras de presión.

Las complicaciones más habituales son malfuncionamientos de la bomba, la pérdida de líquido cefalorraquídeo, estreñimiento, hipotensión e infección.

Las dosis intratecales de baclofeno son aproximadamente 1% de la vía oral. Inicialmente se realiza una infusión a una velocidad de 25 µg al día. La dosis se incrementa hasta obtener la respuesta adecuada, que en general suele ser de 400-500 mg al día. Las reacciones adversas son las mismas que por vía oral.

Otros fármacos que actúan a nivel del SNC

Tizanidina

La tizanidina es un agonista alfa-2 adrenérgico a nivel espinal y supraespinal. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato y aspartato) y es probable que facilite el efecto de la glicina (neurotransmisor inhibidor).

Ha mostrado eficacia en espasticidad en esclerosis múltiple, traumatismos de la médula espinal y embolias.

Se administra por vía oral, siendo la dosis inicial de 1-4 mg y la dosis máxima de 36 mg/día.

Las reacciones adversas más habituales incluyen sedación, somnolencia y sequedad de boca y ocasionalmente mareo y letargia.

Clonidina

La clonidina probablemente actúa a varios niveles en el SNC, incluyendo efectos alfa-2 agonistas en el cerebro y médula espinal.

En los estudios existentes, ha mostrado cierta eficacia en la reducción de espasmos y resistencia a la relajación en pacientes con patología medular.

La bradicardia y la hipotensión son reacciones adversas importantes de la clonidina.

La dosificación oral inicial suele ser de 25 µg oral dos veces al día, la dosis se incrementa hasta dosis de 25 µg tres a cuatro veces al día. También se puede utilizar la administración transdérmica de clonidina.

Gabapentina

Este fármaco se desarrolló inicialmente como antiepiléptico (ver capítulo 8). Sin embargo, ha demostrado tener efectos sobre la espasticidad y el dolor neuropático.

Actúa potenciando el efecto del GABA a nivel de la médula espinal. Aunque su mecanismo de acción concreto aún se desconoce.

En diversos estudios ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con traumatismos medulares y esclerosis múltiple. Su utilización conjunta con otros fármacos como el baclofeno parece ser que incrementa su efectividad. Su eficacia en la reducción del dolor, puede ser muy beneficiosa para tratar a los pacientes en los que la espasticidad se acompaña de dolor.

Las reacciones adversas más habituales son sedación, fatiga, mareo y ataxia.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Tabla 7-3 Características más importantes de los neurolíticos químicos

	<i>Dosis máxima</i>	<i>Reacciones adversas más importantes</i>	<i>Técnica</i>	<i>Indicaciones</i>
Alcohol etílico (>10%)	10-50%	Dolor en el lugar de inyección. Complicaciones vasculares. Diatesia crónica. Parálisis nerviosa	Músculos grandes y proximales. Mejora de la calidad de vida. Combinación con Toxina botulínica	Estimulación
Fenol (> 3%)	< 1 g (10 ml al 5%)	Dolor en el lugar de inyección. Complicaciones vasculares. Diatesia crónica. Parálisis nerviosa	Músculos grandes y proximales. Mejora de la calidad de vida. Combinación con Toxina botulínica	Estimulación
Toxina botulínica	< 400 UI en tres meses de BOTOX®	Debilidad muscular. Alergia	Músculos accesibles por vía IM. Indispensable integridad sensorial	Estimulación

relajación muscular. Estos fármacos son depresores del SNC y por lo tanto producen sedación.

Sus indicaciones más habituales son como coadyuvantes al reposo y terapia física para el tratamiento de espasmos musculares asociados a traumatismos músculo-esqueléticos dolorosos. En muchas ocasiones se utilizan asociados a analgésicos.

Sus reacciones adversas están asociadas a su efecto depresor sobre el SNC, e incluyen somnolencia y letargia. Su uso prolongado no está recomendado ya que también pueden producir tolerancia y dependencia.

Los fármacos más utilizados de este grupo son el carisoprolol, ciclobenzaprina y metocarbamol.

■ **CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA**

Los relajantes musculares son fármacos muy habituales en pacientes en trata-

miento de fisioterapia. En muchas ocasiones estos fármacos complementan y/o potencian el efecto de la terapia física. Como siempre es necesario conocer la medicación, dosis y hora de administración.

Además el fisioterapeuta puede participar de manera activa en la identificación de pacientes candidatos a tratamiento con toxina botulínica y otros fármacos como benzodiazepinas. También se encuentra en una posición muy adecuada para evaluar la eficacia de todos estos tratamientos.

El fisioterapeuta también tendrá en cuenta las reacciones adversas de estos fármacos. La sedación, debilidad muscular pueden reducir la eficacia de estos tratamientos. Es muy importante, por ejemplo, programar las sesiones de fisioterapia en horarios en los que el efecto sedante de estos fármacos sea mínimo y por tanto la colaboración del paciente máxima. Así



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Capítulo 8

Farmacología del sistema nervioso central

A. Arias Caballero y M. Betés de Toro

■ FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

■ Introducción

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida. Fue descrita a principios del siglo XIX por James Parkinson, que la describió como *parálisis agitante*. Si bien no se saben con detalle las posibles causas que pueden producir esta enfermedad, si sabemos que cuando aparecen los síntomas, ya se ha producido una destrucción muy importante de neuronas dopaminérgicas de las vías nigro-estriadas, de alrededor de un 80% (1).

Los síntomas principales de esta enfermedad son temblor de reposo, rigidez muscular y acinesia o pobreza o lentitud de movimientos. La persona que padece la enfermedad de Parkinson adopta una postura encorvada característica. Los fármacos antiparkinsonianos son, pues, un grupo de agentes terapéuticos que se utilizan principalmente en el tratamiento de esta enfermedad.

■ Clasificación

Fármacos que potencian la actividad dopaminérgica central:

- Levodopa/carbidopa.
- Agonistas dopaminérgicos directos: Bromocriptina, pergolida, lisurida, pramipexol, ropirinol.
- Amantadina.
- Inhibidores de la catecol-oxi-metil-transferasa: Entacapona.
- Inhibidores de la MAO B: Selegilina.

Fármacos que reducen la actividad colinérgica:

- Trihexifenidilo, Biperideno.

PALABRAS CLAVE

Ansiolítico

Anticonvulsivante

Anticoreico

Antidepresivo

Antiepiléptico

Antiparkinsoniano

Efectos extrapiramidales

Neuroléptico

Normotímico

Levodopa/carbidopa

Dado que en la enfermedad de Parkinson hay una pérdida muy importante del neurotransmisor de *dopamina*, uno de los abordajes terapéuticos irá encaminado a restituir el neurotransmisor. Esto podría hacerse administrando la propia sustancia, pero la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, sí es capaz de atravesar dicha barrera su aminoácido precursor, la *levodopa*. Por lo tanto, éste es el fármaco que se utiliza en el tratamiento del Parkinson y sigue hoy en día constituyendo la base de su tratamiento farmacológico.

La *levodopa*, una vez que atraviesa la barrera hematoencefálica, es convertida en el encéfalo en dopamina, neurotransmisor que activará los receptores dopaminérgicos y mejorará los síntomas. Un inconveniente de la utilización de *levodopa* sola es que la mayor parte es transformada en dopamina fuera del cerebro y, por lo tanto, sólo una pequeña dosis va a llegar al sistema nervioso central. Para evitar este problema, la *levodopa* se administra asociada a inhibidores de la *levo-aminoácido-aromático-descarboxilasa*, que es la enzima que transforma la *levodopa* en dopamina (1).

En el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, la *levodopa* mejora significativamente la rigidez y la acinesia y, en menor grado, el temblor. La respuesta por parte del enfermo en general puede calificarse de espectacular, de tal manera que el paciente puede llegar a mantener una actividad casi normal.

Sin embargo, no se sabe por qué motivo al cabo de unos años de tratamiento la eficacia de este fármaco disminuye de tal manera que el paciente sufre episodios de *acinesia* completa. Esto se conoce como pérdida de eficacia de *levodopa* o también *fenómenos on-off*. Es importante señalar otros efectos adversos derivados de la esti-

mulación dopaminérgica cerebral, como pesadillas, y las discinesias, que son movimientos anormales de la musculatura orofacial. Por su acción periférica, la *levodopa* puede producir alteraciones cardiovasculares, por lo que es importante vigilar la presión arterial del paciente durante la administración del fármaco.

Activadores dopaminérgicos directos

Constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por atravesar la barrera hematoencefálica y estimular de forma directa los receptores dopaminérgicos centrales. Son parecidos a la *levodopa*, en cuanto mejoran principalmente la rigidez y la acinesia, por lo que pueden ser una alternativa a la *levodopa* o también pueden asociarse a ésta en las situaciones de *on-off*.

Los efectos adversos que provocan estos fármacos son muy similares a los producidos por *levodopa* y también son derivados de la actividad dopaminérgica central.

Amantadina

Es un fármaco antivírico con propiedades antiparkinsonianas. Su mecanismo de acción se basa en favorecer la liberación de dopamina de las terminaciones nerviosas dopaminérgicas. También inhibe la recaptación de dopamina y tiene además propiedades anticolinérgicas. Su actividad en la enfermedad es limitada y sólo es efectiva en las primeras fases de la enfermedad. Dentro de sus efectos adversos, se debe destacar la denominada «*livedo reticularis*».

Inhibidores de la catecol-oximetil-transferasa: Entacapona

Este fármaco se utiliza en la enfermedad de Parkinson como coadyuvante de la *levodopa*, ya que inhibe la metabolización de la misma por parte de la enzima COMT

(catecol-oximetil-transferasa). La metabolización de levodopa por parte de esta enzima genera un metabolito que es la 3-oximetildopa, que puede impedir la llegada de levodopa al cerebro.

Inhibidores de la MAO B: Selegilina

Un 80% de la metabolización de la dopamina cerebral formada de levodopa es metabolizada por esta isoenzima monoamino-oxidasa B. La selegilina es un fármaco que puede asociarse a levodopa para potenciar su acción, además de poseer ciertas propiedades neuroprotectoras.

Fármacos que reducen la actividad colinérgica

Aunque no está muy claro el papel que puede jugar la acetilcolina en esta enfermedad, se ha comprobado que estos fármacos son muy efectivos en el control del temblor. Fueron los primeros que se introdujeron en la terapéutica farmacológica de esta enfermedad. Los efectos adversos que producen son los derivados de la actividad anticolinérgica. Su utilización se reserva para aquellas formas en las que predomina el temblor y en la enfermedad de Parkinson en pacientes jóvenes. No deben utilizarse en pacientes mayores, ya que se pueden precipitar cuadros de demencia.

Es importante señalar que estos fármacos anticolinérgicos producen con frecuencia retención urinaria, lo que hay que tener en cuenta en pacientes que presenten uropatía obstructiva.

■ FÁRMACOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

■ Introducción

Esta patología debe su nombre a Alois Alzheimer, quien la describe a principios

del siglo XX. Es también una enfermedad neurodegenerativa que, en sus primeras fases, afecta a la capacidad intelectual del paciente, y de forma muy importante a la memoria. De hecho, estos pacientes sufren al principio constantes situaciones de olvidos, que al principio suelen ser leves, y van siendo más graves a medida que la enfermedad progresa. De hecho, el Alzheimer se ha definido como la enfermedad que «te roba» el pensamiento. En estadios más avanzados, comienza a aparecer apatía creciente con desinterés por el mundo que le rodea. También hay un desinterés importante por el aspecto personal, para posteriormente aparecer trastornos de la marcha e incluso comportamiento agresivo (2).

Por otra parte, si bien no se conoce la etiología de la misma y muchas veces se solapa con otras demencias, se sabe que en su patogenia se asocia a un déficit de un neurotransmisor implicado en funciones de tipo cognitivo, como es la *acetilcolina*.

■ Fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer

Teniendo en cuenta la disminución de la acetilcolina, el abordaje terapéutico se centra de forma principal en restaurar este neurotransmisor en el cerebro. Habida cuenta de que la acetilcolina se degrada rápidamente en el organismo, deberán utilizarse fármacos que potencien la acción de este neurotransmisor, por ejemplo utilizando fármacos inhibidores de la enzima que degrada a la acetilcolina. Éstos son los denominados *inhibidores de la acetilcolinesterasa*.

Clasificación

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa. En la actualidad disponemos de los siguientes fármacos:



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

■ Clasificación farmacológica

- Fármacos deplecionadores. *Tetrabenazina* y *Reserpina*.
- Fármacos bloqueantes de receptores postsinápticos: Neurolépticos.
- Fármacos activadores de receptores presinápticos: *Apomorfina* y *Bromocriptina*.

Tetrabenazina y reserpina

La *tetrabenazina* es de mas fácil manejo que la *reserpina*, ya que no produce una hipotensión marcada como la *reserpina*. Ésta debe manejarse con más cautela, ya que es un fármaco que depleciona de forma muy marcada las catecolaminas.

Neurolépticos

Su mecanismo de acción se basa en bloquear los receptores dopaminérgicos postsinápticos. De ellos el más utilizado es el haloperidol, perteneciente al grupo de las butirofenonas.

Activadores de receptores presinápticos

El fundamento de la administración de estos fármacos se basa en que, utilizados a dosis bajas, activan los autorreceptores presinápticos sin afectar a los postsinápticos, disminuyendo así la actividad dopaminérgica (1).

■ FARMACOLOGÍA DE LOS BALISMOS

El término *balismo* designa un movimiento anormal de las extremidades, brusco, rápido y violento, con un patrón motor prácticamente constante y estereotipado, de manera que da la impresión de que la extremidad que lo sufre se dispara como un proyectil. La etiología más frecuente es

la secundaria a accidentes cerebrovasculares, otras lesiones cerebrales y más raramente la terapéutica con levodopa.

Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento es prácticamente igual que el descrito en las coreas.

Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de las enfermedades neurodegenerativas.

Aunque no hay duda de que con los tratamientos actuales la calidad de vida de los pacientes ha mejorado de forma considerable, en particular en la enfermedad de Parkinson, la finalidad de los posibles tratamientos futuros consiste en prevenir, retrasar o revertir la muerte de las células neuronales.

Son, por lo tanto, campos prometedores la búsqueda de fármacos que puedan actuar sobre la excitotoxicidad, el metabolismo energético y el estrés oxidativo. Otro campo importante es la búsqueda de fármacos que puedan ser útiles en el crecimiento neural (1).

■ FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y ANTICONVULSIVANTES

■ Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados *crisis epilépticas* repetidas. La crisis epiléptica se produce por una descarga paroxística, hipsincrónica, excesiva e incontrolada de un gran número de neuronas. En la [tabla 8.1](#) se clasifican los distintos tipos de epilepsias.

Tabla 8-1 Clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas

Epilepsias	Crisis epilépticas
Locales, focales o parciales	Parciales simple o complejas
De carácter generalizado	Generalizadas. Ausencias típicas y atípicas
Indeterminadas	Inclasificables
Síndromes especiales	Mioclónicas, tónicas, tonico-clónicas, espasmos infantiles
Estado epiléptico	—

■ Mecanismo general de acción de los fármacos antiepilépticos

El mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos se basa en un variado modo de acción con efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil identificar cuáles son los responsables de su acción antiepiléptica. Los principales mecanismos de acción de estos fármacos son los siguientes:

1. Inhibición de los canales de sodio.
2. Potenciación de la actividad inhibitoria gabaérgica.
3. Inhibición de la actividad excitatoria glutamatérgica.
4. Inhibición de los canales de calcio.
5. Activación de canales de potasio.

■ Clasificación de los fármacos antiepilépticos

Los clasificamos en clásicos y nuevos:

- CLÁSICOS:
 - *Primera generación:* Fenobarbital, fenitoína, etosuximida.
 - *Segunda generación:* Carbamazepina, valproato y benzodiazepinas.

- NUEVOS:
 - Gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina
 - Felbamato y vigabatrina (uso restringido).
- Otros fármacos antiepilépticos: ACTH y corticoides.

Fenobarbital

Aunque su mecanismo de acción no está aclarado, parece ser que potencia la actividad gabaérgica postsináptica. Sus principales reacciones adversas son somnolencia, fatiga, depresión y apatía. Se utiliza principalmente en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Carbamazepina

Su mecanismo de acción se basa en bloquear las descargas de alta frecuencia inhibiendo la entrada de sodio. Entre sus efectos adversos, se deben destacar, ataxia, mareos, vértigos y visión borrosa; también pueden producir arritmias cardíacas y discinesias orofaciales. Se utiliza principalmente en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en las crisis parciales.

Valproato

Su acción antiepiléptica se basa en inhibir los canales de sodio y facilitar la acción del GABA. Es un fármaco bien tolerado en general, aunque puede presentar efectos adversos, como temblor intencional, debilidad o pérdida del cabello, alteraciones menstruales o amenorrea. Este fármaco se emplea en convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en crisis parciales y ausencias.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas facilitan la acción gabaérgica. De ellas, el diazepam es el fármaco de elección en el denominado *estado epiléptico*, que consiste en que la crisis epiléptica es mantenida y no se autolimita (1).

Los nuevos fármacos antiepilépticos

Estos fármacos no suelen utilizarse como primera opción de tratamiento. Son útiles en epilepsias parciales resistentes a otros tratamientos y en general son bien tolerados.

Vigabatrina

Es un análogo del GABA, inhibe de forma irreversible a la GABA-transaminasa, con lo que aumentan las concentraciones de GABA en el cerebro. La incidencia de efectos adversos es baja, aunque puede dar lugar a somnolencia, vértigos y trastornos psiquiátricos. Su principal aplicación es en epilepsias parciales, asociado a otros fármacos.

Lamotrigina

Su mecanismo de acción se basa en bloquear los canales de sodio voltaje-dependientes e inhibiendo la liberación de

ácido glutámico y por tanto, atenuando la excitación neuronal. Las reacciones adversas más frecuentes son vértigos, diplopía, mareos, cansancio. Se utiliza preferentemente en las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales resistentes a otros tratamientos.

Gabapentina

Aunque relacionada con el GABA, su mecanismo de acción no es bien conocido, pero parece ser que inhibe los canales de sodio. Sus efectos adversos principales son ataxia, mareos y somnolencia. Su principal aplicación son las crisis parciales con o sin generalización secundaria (3).

■ PSICOFÁRMACOS

■ Introducción

En principio, los psicofármacos son fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos psíquicos. En la actualidad, su utilidad terapéutica va más allá de la Psiquiatría, utilizándose en muchas otras indicaciones, como relajantes musculares, en la obesidad o como coadyuvantes del tratamiento del dolor crónico.

El interés fundamental del conocimiento de los psicofármacos en Fisioterapia se basa en que estos fármacos producen numerosos efectos, a menudo indeseables, que pueden interferir en la indicación y en la realización de las técnicas fisioterapéuticas. Centraremos nuestra atención en reseñar estos efectos.

■ Clasificación de los psicofármacos

A grandes rasgos, podemos clasificar los psicofármacos en cuatro grupos: ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos y otros. (Tabla 8.2.)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

benzodiazepinas, de los barbitúricos y del alcohol. En casos de sobredosis, existe un antídoto específico de las benzodiazepinas, el *flumazenilo*, antagonista con gran afinidad por los receptores BZD, que desplaza a las benzodiazepinas, remitiendo rápidamente los efectos de la intoxicación. Los principales inconvenientes son la vía de administración (vía intravenosa) y la corta duración del efecto (máximo, una hora).

Las benzodiazepinas se clasifican habitualmente por su semivida plasmática, que está en relación con la duración de su acción (tabla 8.4).

No benzodiazepínicos

Existen ansiolíticos no benzodiazepínicos que se utilizan principalmente por sus propiedades hipnóticas. Son, principalmente, la *zopiclona*, el *zolpidem* y el *zaleplón*. La duración de acción es corta, especialmente en los dos últimos, por lo que no suelen dar síntomas de somnolencia diurna. Además, tienen menor riesgo de tolerancia y dependencia. Sin embargo, es frecuente observar una cierta ansiedad con sueño ligero durante los días siguientes a la supresión del fármaco.

Tabla 8-4 Clasificación de las benzodiazepinas por la duración de su acción

Duración de acción	Ejemplos
Corta	Midazolam Triazolam
Intermedia	Alprazolam Bromazepam Flunitrazepam Lorazepam Nitrazepam
Larga	Clorazepato Diazepam

La *buspirona* no tiene tampoco estructura benzodiazepínica. Es un ansiolítico puro, sin efecto sedante, por lo que no potencia el efecto del alcohol, ni produce adicción. Entre sus inconvenientes, destaca su efecto ansiolítico retardado (suele aparecer entre dos a tres semanas) y, en general, es menos eficaz que las benzodiazepinas (1).

Antidepresivos y normotímicos

Los fármacos antidepresivos y normotímicos se utilizan en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Los antidepresivos, como su nombre indica, son útiles en los trastornos depresivos. Hay que advertir que el efecto antidepresivo no es inmediato: tardan de dos a tres semanas en aparecer. Lo primero en mejorar es el sueño y el apetito. Como en el caso de los ansiolíticos, deben evitarse las bebidas alcohólicas. El tratamiento antidepresivo debe mantenerse un mínimo de 4-6 meses, aunque se haya recuperado el paciente.

Antidepresivos

Los antidepresivos más utilizados pertenecen al grupo de los *tricíclicos* (ADT) y especialmente a los *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS).

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Son los antidepresivos más clásicos. Los más importantes son la *imipramina*, *clomipramina* y *amitriptilina*. El principal mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico es la inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina de las sinapsis nerviosas. Sin embargo, presentan otras acciones que les confieren una cierta toxicidad, como su actividad anticolinérgica (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento

y retención urinaria), el bloqueo α_1 adrenérgico (hipotensión ortostática) o los efectos cardíacos (taquicardia, arritmias) y otros (sedación, disminución del deseo sexual o retraso de la eyaculación). Dada su relativa toxicidad, han sido en gran parte sustituidos por los ISRS.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Son los antidepresivos más utilizados en la actualidad. Los principales ISRS son la *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina*, *sertralina*, *citalopram* y *escitalopram*.

Son medicamentos más selectivos, ya que afecta a la serotonina y no a otros neurotransmisores. Por ello, tienen menos efectos adversos, aunque pueden producir ansiedad e insomnio (sobre todo, la fluoxetina), somnolencia (paroxetina), náuseas (fluvoxamina) o estreñimiento (4).

Otros antidepresivos

La *venlafaxina* y la *mirtazapina* son también antidepresivos bastante utilizados, con efectos similares a los tricíclicos, pero con menos efectos adversos (3).

Normotímicos

Los fármacos *normotímicos* se utilizan en aquellos pacientes que tienen cambios bruscos del estado de ánimo (trastorno bipolar, trastorno ciclotímico), fluctuando entre episodios depresivos (tristeza, pesimismo, apatía, ...) y maníacos (hiperactividad psicomotora, euforia, sensación de superioridad, ...). Por eso, a los normotímicos se les llama también «estabilizadores del humor». Son especialmente útiles en el trastorno bipolar (como tratamiento de los episodios maníacos y profilaxis de los episodios maníaco-depresivos).

Los normotímicos clásicos son el *carbonato de litio*, la *carbamazepina* y el *valproato*,

administrados solos o en combinación. Dada su toxicidad, es recomendable analizar periódicamente las concentraciones plasmáticas de fármaco (en especial, la litemia).

Los normotímicos modernos son realmente fármacos anticonvulsivantes que han demostrado su eficacia en las fluctuaciones del humor: destacan la *gabapentina* y el *topiramato*. Presentan numerosas ventajas respecto al grupo de los clásicos, sobre todo, la menor toxicidad (1).

Antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos se utilizan en los trastornos psicóticos, en especial, para el tratamiento de los síntomas «positivos» de la esquizofrenia, en concreto, los *delirios* y las *alucinaciones* (percepciones sin objeto). Dado su carácter intensamente sedante, se les han denominado clásicamente «tranquilizantes mayores», para distinguirlos de los ansiolíticos o «tranquilizantes menores».

El mecanismo de acción general de los fármacos antipsicóticos es el bloqueo de receptores dopaminérgicos en zonas concretas del cerebro (sistema mesolímbico y mesocortical), que se encuentran hiperestimulados en el trastorno esquizofrénico.

Los antipsicóticos se clasifican en dos grupos: típicos y atípicos. Aunque esta división no parece convincente, la denominación «típico» alude a la existencia de numerosos efectos adversos, en especial los extrapiramidales, mientras que los antipsicóticos atípicos no presentan estos efectos (o al menos no son muy intensos a dosis terapéuticas). Otra ventaja de los atípicos es su mayor espectro de acción, ya que parecen ser también eficaces sobre los síntomas negativos (pobreza en el pensamiento, en el lenguaje y en las actividades sociales), mientras que los «típicos» no lo son.

Antipsicóticos típicos

Los más utilizados son: *clorpromazina*, *tioridazina*, *flufenazina* y, sobre todo, el *haloperidol*. El bloqueo de diversos receptores provoca numerosos efectos indeseables, siendo los más importantes, los síntomas extrapiramidales: parkinsonismo (temblor, rigidez, acinesia), distonías (parálisis facial, tics) y discinesia tardía. Son síntomas molestos, que pueden interferir con las técnicas utilizadas en Fisioterapia.

Antipsicóticos atípicos

Los más utilizados son: *clozapina*, *risperidona*, *olanzapina*, *ziprasidona* y *amisulpride*. Tienen menos efectos adversos que los típicos, y además, suelen ser más eficaces que los «típicos» en los síntomas negativos. La clozapina es el prototipo y carece prácticamente de efectos extrapiramidales. Su principal inconveniente es el riesgo de agranulocitosis (1-2% de los casos), por lo que es preciso realizar controles periódicos de sangre. En general, se toleran bien, aunque algunos producen efectos leves pero molestos, como ganancia de peso (*olanzapina*) (1).

Otros psicofármacos de interés

Destacamos el *metilfenidato*, derivado anfetamínico utilizado en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH, «niños inquietos»). Su efecto parece paradójico, dada su acción estimulante de numerosas vías nerviosas. Pero este estímulo del sistema nervioso permite que el cerebro controle mejor las actividades que el niño desarrolla. Produce producir ansiedad e insomnio, por lo que se recomienda no administrarlo después de las cuatro de la tarde. La *atomoxetina* es un medicamento no anfetamínico, ni estimulante, de mecanismo de acción similar a los ISRS, que también se está utilizando en el TDAH (1).

■ CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA

■ Fármacos antiparkinsonianos

- Debido a su enfermedad, el paciente parkinsoniano suele padecer un deterioro progresivo a pesar del tratamiento farmacológico. Aún siendo la *levo-dopa* el mejor fármaco para la enfermedad, ésta va a sufrir en el transcurso del tiempo (entre los 5 y 10 años) una pérdida de su eficacia terapéutica. A consecuencia de esto, van a aparecer los denominados fenómenos *on-off* o fluctuaciones motoras en las que el paciente pasa de una actividad motora estable a una pérdida casi total de esa actividad. El fisioterapeuta debe considerar la posible aparición de este efecto secundario y saber reconocer los signos del mismo.
- El fisioterapeuta debe tener en cuenta las complicaciones propias de la enfermedad, en especial, las alteraciones cardiovasculares, principalmente la hipotensión ortostática y las alteraciones del ritmo cardíaco.

■ Fármacos en la enfermedad de Alzheimer

- La instauración precoz de la terapia farmacológica en el tratamiento de esta enfermedad puede retrasar el curso evolutivo de los síntomas principales, como son la pérdida de memoria y la desorientación temporoespacial.
- Estos fármacos son, en general, bien tolerados por el paciente, siendo sus efectos adversos los relacionados con el aumento del tono colinérgico. Por eso, el fisioterapeuta debe saber reconocer estos efectos, como diarrea, hipersalivación, dolores abdominales, agitación, etc.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

tuación, lo que facilita la cooperación del paciente en las tareas de rehabilitación.

- Sin embargo, algunos efectos adversos pueden interferir el tratamiento de fisioterapia: el paciente suele experimentar sedación (ADT, paroxetina, sertralina), debilidad muscular (especialmente con litio y con los ADT), molestias digestivas (ISRS) o hipotensión ortostática (sobre todo con los ADT).
- Se debe recordar que es preciso esperar varias semanas de tratamiento hasta que aparezca una cierta mejoría del estado de ánimo. Mientras tanto, la medicación puede empeorar los síntomas de depresión, incluidas las ideas de suicidio. El fisioterapeuta debe estar alerta a estos síntomas, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento (5).

■ Antipsicóticos

- Los pacientes psicóticos suelen tener un comportamiento peculiar durante las sesiones de fisioterapia: se muestran menos colaboradores, más distantes afectivamente e incluso pueden mostrar un rechazo tanto a la medicación como al tratamiento de rehabilitación.
- En algunas ocasiones, los pacientes desarrollan una sintomatología psicótica como consecuencia de un accidente, trauma o enfermedad. Estos pacientes tratados con antipsicóticos suelen ser menos reticentes y desconfiados. Otras veces, los síntomas psicóticos son secundarios a la administración de drogas de abuso (especialmente anfetaminas y alucinógenos del tipo del LSD).
- Los pacientes bajo tratamiento antipsicótico presentan a veces efectos extrapiramidales y parkinsonismo farmacológico (temblor, rigidez, acinesia), que

no suelen requerir, por si solos, un tratamiento rehabilitador. Estos efectos adversos deben ser minuciosamente observados, en especial por tratamiento con antipsicóticos típicos, en cuanto a su afectación motora.

- Otros efectos adversos de los fármacos antipsicóticos son la sedación, la hipotensión ortostática o los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento), que pueden causar molestias durante el tratamiento rehabilitador.
- Los fisioterapeutas son muchas veces los primeros que detectan estos efectos posturales, en los movimientos involuntarios o en el equilibrio de los pacientes, y deben ponerlo en conocimiento del médico rehabilitador y del psiquiatra. La detección precoz de estos síntomas puede disminuir el riesgo de alteraciones motoras a largo plazo de difícil abordaje terapéutico (5).
- De todos los enfermos psiquiátricos, los pacientes psicóticos son los que más se resisten a tomar la medicación. Los fármacos antipsicóticos suelen administrarse por vía oral, pero a veces el paciente no acepta este tratamiento y es preciso recurrir a la vía intramuscular. Está contraindicado aplicar masaje en la zona de la inyección. Debido al bloqueo de las vías dopaminérgicas, muchos nervios y músculos pueden estar afectados: es frecuente la rigidez muscular y la disminución de reflejos. Estos efectos suelen ser dependientes de la dosis (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2007.
2. Netter FH. Medicina interna. Ed. Masson. Barcelona, 2003.

3. Mosquera JM., Galdós P. y otros. Farmacología clínica para Enfermería, 3ª ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001.
4. Castells S., Hernández M. y otros. Farmacología en Enfermería, 2ª ed. Elsevier, Madrid, 2007.
5. Ciccone CD. Pharmacology in rehabilitation. FA Davis Co., USA, 2002.
6. Wible J. Pharmacology for Massage Therapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

Capítulo 9

Farmacología del dolor

M.R. Nogués Llor, S. Montull Morer y M. Betés de Toro

■ INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los pacientes tratados por el fisioterapeuta acuden en busca de ayuda, principalmente, por dos motivos: el dolor (de tipo músculo-esquelético) y la limitación funcional. En muchas ocasiones es el mismo dolor el que desencadena una limitación funcional más o menos grave. Dado que el abordaje del dolor es a menudo complejo, pues requiere la colaboración de distintos profesionales y de distintas especialidades médicas, el fisioterapeuta necesita conocer las bases o los mecanismos por los que actúan los fármacos relacionados con el tratamiento del dolor y sobre todo las posibles interacciones y efectos adversos que pudieran surgir antes, durante y después de la sesión de fisioterapia. Por otra parte, los estudios que intentan contrastar la eficacia de una determinada intervención fisioterápica, en especial con relación al tratamiento del dolor, se basan a menudo en la capacidad para conseguir mantener o disminuir la dosis de un determinado fármaco. Este es otro motivo por el que se considera que el conocimiento de las bases de la farmacología del dolor suponen, para el fisioterapeuta, una información relevante.

■ ANALGÉSICOS

El dolor es, según la IASP (International Association for Study of Pain), una «sensación subjetiva desagradable asociada a daño tisular potencial o real». Bajo el punto de vista fisiológico el dolor es la sensación que se percibe cuando se estimulan los **nociceptores** o existe alguna lesión en el SNC. Los fármacos para aliviar el dolor se denominan **analgésicos**, y pueden actuar a tres niveles: en el SNC, en los nervios y en la zona dolorosa.

PALABRAS CLAVE

Analgésicos opiáceos

Anti-inflamatorios
no esteroideos

Anestesia local



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

de administración: es más alta vía intravenosa y mínima por vía oral y epidural. También deprime el reflejo de la tos, reduce el peristaltismo intestinal, provoca hipotensión y bradicardia.

Acciones estimulantes: miosis intensa, vómitos en las primeras dosis, bienestar, y euforia, sudoración. Dificulta la micción por aumento del tono de la vejiga. A dosis altas (anestésicas) provoca hipertoniá muscular. Puede provocar broncoconstricción por acción vagal y por la liberación de histamina.

Efectos adversos

Aparte del analgésico, el narcótico y el antitusígeno, los demás efectos pueden considerarse como secundarios o adversos según las circunstancias. El más importante es la depresión respiratoria, seguida de la hipotensión, la bradicardia, el estreñimiento, la sudoración, los vómitos y la retención urinaria. También produce tolerancia y dependencia física y psíquica. Cuando se suspende el tratamiento aparece el síndrome de abstinencia caracterizado por: lagrimeo, rinorrea y sudor; a las 20-24 horas hay dilatación de la pupila, agitación y temblor; a las 48-72 horas aparece insomnio, vómitos, diarrea, taquicardia, dolor abdominal y lumbar; en esta fase la agitación es extrema. Si los vómitos y la diarrea continúan puede aparecer shock hipovolémico que, si no se trata, puede ser mortal. Después de 7-12 días los síntomas mejoran.

La sobredosis se trata con naloxona.

Farmacocinética

Por vía oral la absorción es buena pero tiene una baja biodisponibilidad, debido al metabolismo en las paredes del tubo digestivo y de primer paso hepático.

Se distribuye por todo el organismo, atraviesa la placenta. Se elimina por metabolización en el hígado.

Indicaciones

Se utiliza para el tratamiento del dolor intenso de diversas causas. Se administra cuando otros analgésicos no han dado resultado. Es útil en el dolor por neoplasia, infarto de miocardio, angina de pecho, después de intervenciones quirúrgicas, politraumatismos, cuadros abdominales agudos y cólicos biliares o renales. Hay dolores que no responden a los opioides, como por ejemplo los dolores neuropáticos. También está indicada en el tratamiento del edema agudo de pulmón por la vasodilatación que provoca y la disminución de la precarga y la postcarga, con lo cual disminuye la disnea.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) se usa en pacientes sometidos a ventilación mecánica, porque al disminuir o suprimir la respiración espontánea se adaptan mejor a la ventilación asistida.

Las formas de administración crónica han evolucionado hasta el punto de utilizar las bombas de infusión portátiles controlables por los propios pacientes vía subcutánea, para el tratamiento del cáncer. Estas bombas contienen reservorios en los cuales se inyectan las soluciones al ritmo y dosis precisos. Las vías intravenosa y subcutánea se usan en casos de emergencia de dolor intenso. El efecto de una sola dosis es muy rápido, pero sólo dura 2-3 horas, por eso se utiliza en infusión continua.

La vía oral se reserva para dolores agudos no muy intensos o para el dolor crónico como el canceroso, utilizando formas farmacéuticas de liberación rápida y retardada. Hay soluciones acuosas de morfina que debe administrarse cada 4 horas, o tabletas de liberación sostenida que consiguen niveles estables hasta 12 horas. Por esta vía la dependencia es escasa.

La vía espinal también se usa en caso de dolor de parto o en intervenciones quirúrgicas de tórax.

La terapia controlada por el propio paciente, con las bombas de infusión portátiles de morfina, ha representado un avance muy importante en el control analgésico del cáncer.

■ Metadona

Es más potente que la morfina y tiene efectos similares. Se utiliza terapéuticamente, por vía subcutánea o por vía oral en postoperatorios que necesitan analgesia importante y también para suprimir el síndrome de abstinencia en heroinómanos por su efecto más prolongado (se administra 2-3 veces/semana).

■ Codeína

Es el derivado metilado de la morfina. Presenta menos afinidad por los receptores μ que la morfina, por eso tiene una potencia y una eficacia analgésica menor. No deprime tanto el SNC y no ocasiona farmacodependencia. Se absorbe bien por vía oral, y se excreta vía renal. Se utiliza como antitusígeno en la tos irritante no productiva y como analgésico asociado a otros no narcóticos como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol, en dolores moderadamente intensos.

■ Petidina o Meperidina

Es 10 veces menos potente que la morfina. Es útil por vía parenteral en dolores agudos. A dosis altas provoca desorientación, agitación, temblores musculares, arritmias y convulsiones. Al mismo grupo químico pertenece la **loperamida** que se utiliza como antidiarreico.

■ Fentanilo

Es de 50-150 veces más potente que la morfina. Es muy liposoluble y poco cardiotoxico, por tanto es un fármaco de elección en las técnicas de anestesia con opioides en caso de cirugía cardiovascular y en las UCI. Se puede administrar por vía intravenosa, epidural, oral y transdérmica. Los parches de fentanilo han constituido una muy buena aportación terapéutica para el tratamiento del dolor, especialmente en patologías osteoarticulares crónicas.

■ Buprenorfina

Es un agonista parcial, es decir, menos eficaz que la morfina, y con la administración previa de otros fármacos del grupo suprime los efectos. Por tanto, no debe utilizarse con otros opioides. Tiene afinidad por los receptores μ y κ . Es treinta veces más potente que la morfina y con un efecto más prolongado (unas 8 horas), porque su unión con los receptores es difícil de disociar. Por eso la dependencia y el síndrome de abstinencia tardan en aparecer, y en caso de intoxicación la naloxona no tiene efecto, sino que son necesarias técnicas de reanimación y fármacos analépticos. Tiene pocos efectos adversos en las dosis habituales y no tiene efectos cardiovasculares. Se usa vía sublingual, transdérmica, intramuscular o intravenosa según la intensidad del dolor.

■ Pentazocina

Potencia similar a codeína. Es un agonista con efecto antagonista débil, es decir, antagoniza los efectos de un opioide previo. Además de los efectos adversos típicos de los opioides provoca taquicardia, hipertensión, cansancio, desorientación, mareo, ansiedad, pesadillas y alucinaciones. Con-

traindicada en cardiopatías (no debe utilizarse en dolores de infarto o angina de pecho) e hipertensión.

■ **Tramadol**

Agonista puro de receptores opioides. Consigue aumentar el efecto analgésico porque se une a receptores monoaminérgicos, bloqueando la recaptación de norepinefrina y serotonina. Se puede administrar por vía oral, parenteral y rectal. El riesgo de dependencia a dosis terapéuticas es mínimo.

■ **Antagonistas puros de los opioides**

Naloxona y naltrexona: Bloquean las acciones de todos los agonistas opioides y de los péptidos opioides endógenos al unirse a los receptores μ , δ y κ . Carecen de otras acciones farmacológicas intrínsecas de importancia en clínica. No provocan tolerancia ni dependencia física o psicológica. Útiles en caso de sobredosis de opioides (1).

■ **ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

■ **Introducción**

La inflamación es a veces un mecanismo de defensa, pero hay circunstancias patológicas donde la inflamación es un proceso primario que provoca lesiones, signos de degeneración y fibrosis de los tejidos afectados. Las enfermedades que más frecuentemente provocan inflamaciones de este tipo son las del sistema musculoesquelético: la fiebre reumática, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Además los procesos inflamatorios se pueden dar en múltiples situacio-

nes relacionadas con el daño tisular provocado por fracturas, dislocaciones, esguinces, etc. Los fármacos anti-inflamatorios de primera elección son los AINE. La mayoría de ellos son también analgésicos, antitérmicos, antiagregantes plaquetarios y uricosúricos.

■ **Clasificación**

1. Salicilatos: **Ácido acetilsalicílico (AAS), acetilsalicilato de lisina.**
2. Paraaminofenoles: **Paracetamol**
3. Pirazolonas: **Metamizol o dipirona y fenilbutazona.**
4. Indolacéticos: **Indometacina.**
5. Fenilacéticos: **Diclofenaco.**
6. Pirrolacéticos: **Ketorolaco.**
7. Piranoindolacéticos: **Etodolaco.**
8. Fenilpropiónicos: **Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno.**
9. Oxicams: **Piroxicam, meloxicam, lornoxicam.**
10. Fenamatos: **Meclofenamato, ácido mefenámico.**
11. Inhibidores preferentes de la COX-2: **Nabumetona**
12. Inhibidores selectivos de la COX-2: **Celecoxib, etoricoxib.**

■ **Mecanismos de acción**

Inhiben las ciclooxigenasas (COX), que convierten al ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperoxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Las PG y los TX participan en los mecanismos de la inflamación, del dolor y de la fiebre; de manera que estos fármacos, al inhibir su formación, reducen la vasodilatación, la permeabilidad capilar, la infiltración leucocitaria, y reducen la actividad de las terminaciones sensitivas.

El descubrimiento de, al menos, dos formas de COX (COX-1 y COX-2) con localizaciones y funciones diferentes abre nuevas perspectivas terapéuticas con el diseño de AINE que afecten selectivamente a una o a otra isoforma (figura 9.2).

Así, la COX-1 está relacionada con la formación de PG implicadas en fenómenos de la hemostasia y en el control de otras funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 está relacionada con los procesos inflamatorios, la ovulación, la implantación y cierre del *ductus arteriosus*, regulación de la función renal y funciones del SNC (inducción de la fiebre, percepción del dolor).

La actividad anticiclooxygenasa periférica no es el único mecanismo de acción de los AINE; existen datos que sugieren también una acción central: inhibición de las PG a nivel espinal y cerebral, activación de vías serotoninérgicas que inhiben la

información dolorosa, etc. Además los AINE pueden interferir en la adhesividad, la agregación, la quimiotaxis, la fagocitosis, la desgranulación y la generación de radicales libres de los neutrófilos, unas de las células más abundantes en la inflamación aguda.

La acción antitérmica de estos fármacos se debe al bloqueo de las PG en el hipotálamo.

La acción antiagregante plaquetaria es consecuencia del efecto inhibitor sobre la COX-1, que disminuye los niveles de TXA₂ plaquetario. Esta acción tiene un especial interés terapéutico en el caso del AAS, debido a que, en este caso, la inhibición es irreversible.

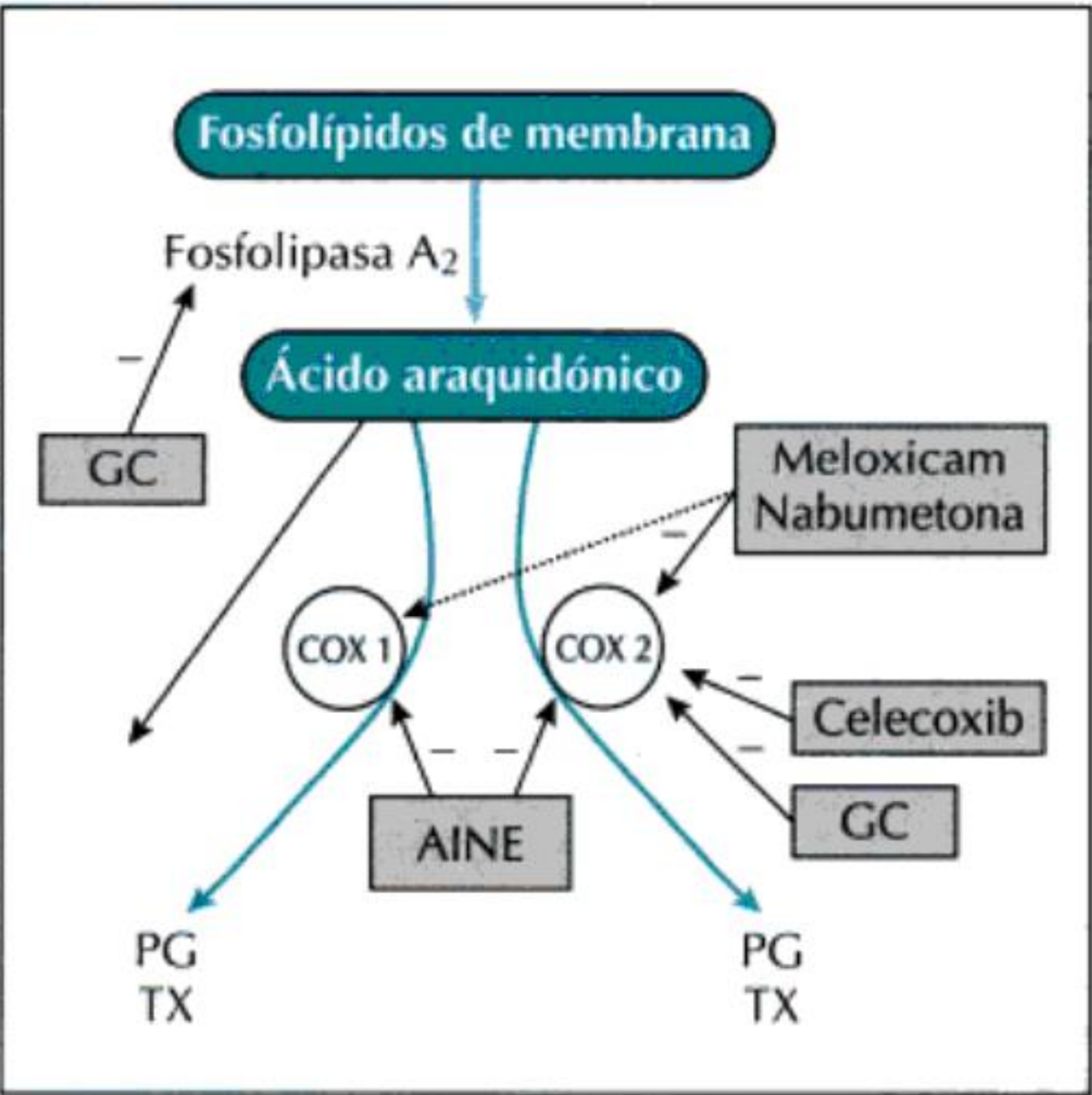
La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte del ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que sólo se aprecia en algunos AINE (dosis altas de salicilatos, fenilbutazona y sulfinpirazona). Por tanto son útiles en los ataques agudos de gota (1).

■ Indicaciones

Se usan para disminuir la fiebre, en dolores de baja a mediana intensidad, normalmente no viscerales, como artralgias, mialgias, cefalalgias incluida la migraña, dismenorrea, ataques de gota; a dosis suficientemente altas también son eficaces en dolores postoperatorios, posttraumáticos, cólicos renales, y dolores cancerosos en las primeras etapas junto a un opioide débil.

Como anti-inflamatorios son eficaces en la artritis reumatoide, osteoartritis, tendinitis, bursitis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil.

El ácido acetilsalicílico a dosis de 60-200 mg/día se usa para prevenir la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio



▲ **Figura 9-2**
Representación esquemática de la acción de los AINE sobre las COX.
GC: glucocorticoides; PG: prostaglandinas; TX: tromboxanos. Los signos negativos significan inhibición. La vía de la formación de leucotrienos, también involucrados en la inflamación, no es inhibida por los AINE

en pacientes de riesgo, y también es útil después de cirugía ortopédica o coronaria, por el efecto antiagregante plaquetario.

■ Efectos adversos

Gastrointestinales: Son los más frecuentes, incluyen gastritis, que se manifiesta por dolor, pirosis y vómitos y en algunos casos hemorragias gástricas especialmente en enfermos con antecedentes de úlcera. El uso crónico de AINE puede provocar úlceras duodenales asintomáticas.

Cuando sea necesario administrar un AINE a un paciente con antecedentes o datos actuales de úlcera se aconseja asociar al tratamiento **misoprostol** que es un análogo de las PG y actúa como protector gástrico. El misoprostol no se puede administrar a mujeres embarazadas porque estimula las contracciones uterinas y puede provocar el aborto. También es útil asociar fármacos antiulcerosos como por ejemplo el **omeprazol** (inhibidor de la bomba de protones) o la **ranitidina** (anti-histamínico H_2).

Sobre el sistema nervioso central pueden provocar cefalea, mareo, insomnio, depresión y confusión.

A nivel renal: nefritis y síndrome nefrótico.

Edemas: por retención de agua y sal, es poco frecuente pero pueden agravar una hipertensión.

Alergias: urticaria y broncoespasmo.

La dipirona puede causar agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia con tratamientos prolongados y mantenidos; la fenilbutazona puede causar trombocitopenia y anemia aplásica y la indometacina agranulocitosis y anemia aplásica.

Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 no deberían mostrar, en teoría, los efectos adversos gastrointestinales, renales o de la coagulación que caracterizan a los AINE clásicos.

Los AINE son el grupo terapéutico que provocan mayor porcentaje de efectos adversos en la población. El principal problema es la automedicación. Hay que recordar a los pacientes que no son fármacos inocuos.

■ Interacciones medicamentosas

- Los salicilatos pueden desplazar a otros fármacos de su unión a las proteínas plasmáticas, por ejemplo, a anticoagulantes orales (mayor riesgo de hemorragias), antidiabéticos orales (mayor riesgo de hipoglucemia), o metotrexato (aumenta su toxicidad).
- Las sustancias que alcalinizan la orina (antiácidos), provocan un aumento de la excreción de los salicilatos; mientras que las que la acidifican (cloruro amónico, ácido ascórbico) producen el efecto contrario.
- En general, todos los AINE potencian a los anticoagulantes orales.
- En general, no es aconsejable el uso simultáneo de dos AINE, porque no se aumenta el beneficio terapéutico y sí en cambio los efectos adversos.

■ Salicilatos

Comparten como núcleo fundamental el ácido salicílico. Los salicilatos utilizados en terapéutica son productos de síntesis, en forma de ésteres o sales de este ácido. Hay diversas moléculas, la más importante es el ácido acetilsalicílico (AAS).

Existen en diversas formas farmacéuticas: comprimidos, supositorios, inyectables y comprimidos efervescentes, que son más solubles y por tanto se aumenta la velocidad de absorción y se minimiza la irritación gástrica.

Ácido acetilsalicílico

Acciones

Es analgésico y antitérmico a las dosis puntuales de 500-1.000 mg. Tiene acción anti-inflamatoria a dosis más altas (5-6 g/día) con consumo crónico. Es uricosúrico a dosis altas (superiores a 5 g/día), pero a las dosis de 1-2 g/día inhibe la secreción de ácido úrico en el túbulo renal. También es antiagregante plaquetario a dosis más bajas, 60-200 mg/día, y consumo crónico.

Farmacocinética

Se absorbe en el estómago y en el duodeno. El alimento reduce la velocidad de absorción pero evita la irritación gástrica. Por vía parenteral se evita la metabolización de primer paso en el hígado, pero no se evitan las molestias gástricas. Difunde bien a todos los tejidos, incluso al líquido sinovial y a la leche materna. Se elimina por la orina.

Contraindicaciones

Pacientes con predisposición a las hemorragias o con tratamiento anticoagulante, asmáticos, con úlcera gastroduodenal o con antecedentes de alergia al AAS.

En niños y adolescentes con fiebre provocada por infecciones víricas, el uso de AAS se ha relacionado con el desarrollo del síndrome de Reye, una encefalopatía aguda que provoca degeneración grasa del hígado y disfunciones mitocondriales. La elevada mortalidad asociada a este síndrome (20-40%) desaconseja el uso del AAS en estos pacientes.

■ Paracetamol

Similar acción analgésica y antitérmica que AAS, pero escasa eficacia anti-inflamatoria.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción no es del todo conocido, ya que a diferencia de otros AINE puede estimular la síntesis de PG en la mucosa gástrica, no modificarla en los pulmones y en las plaquetas o inhibirla moderadamente en el SNC. Quizás por eso se explica su nula capacidad anti-inflamatoria, su acción analgésica y antitérmica, su incapacidad para alterar la agregación plaquetaria y su inocuidad en la mucosa gástrica. Se cree que produce analgesia por otros mecanismos centrales como la activación de receptores NMDA, por interaccionar con sistemas neuronales que liberan óxido nítrico, o porque facilita la transmisión inhibitoria serotoninérgica del bulbo espinal.

Farmacocinética

Se absorbe muy bien en el intestino delgado. Se distribuye por todos los tejidos y líquidos. Se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón. Se caracteriza por su posible hepatotoxicidad.

Indicaciones

Es el fármaco más recomendado como analgésico-antitérmico en niños, en pacientes con úlceras, en asmáticos, si se utilizan anticoagulantes, en embarazadas o cuando el AAS provoca molestias gástricas.

■ Dipirona o metamizol

Analgésico y antitérmico, con ligera actividad anti-inflamatoria. Menos agresivo para la mucosa gástrica que los salicilatos, no provoca complicaciones hemorrágicas. Tiene una ligera acción relajante de la musculatura lisa (útil en dolores moderados de tipo cólico). Como efecto adverso significativo cabe destacar la agranulocitosis.

■ Otros AINE

Son los correspondientes a los grupos 4 al 12 de la clasificación. Prácticamente han desbancado a la aspirina y a las pirazolonas como anti-inflamatorios ya que son fármacos relativamente poco tóxicos, pero debido a su uso extendido, el número absoluto de efectos adversos es grande, sobre todo en personas de edad avanzada. Se calcula que el 25% de todos los efectos secundarios producidos por fármacos se registra en este grupo.

Farmacocinética

Se absorben bien por vía oral y mucho más lentamente por vía rectal. Se fijan entre un 90-99% a la albúmina, pasan al líquido sinovial, atraviesan la placenta y llegan poco a la leche materna.

Vías de administración

Oral, rectal, intramuscular y tópica.

La eficacia de los AINE por **vía tópica** es controvertida. Hay estudios muy contradictorios, pero la tendencia de las revisiones actuales es que son efectivos, ofrecen la ventaja del efecto local, con unas reacciones locales dermatológicas muy escasas (3,6%) y con menos del 0,5% de efectos adversos sistémicos (3-6). Aunque los AINE a través de la piel pueden penetrar lentamente y en pequeñas cantidades a la circulación sistémica, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima después de una administración tópica son menores del 5 y del 15%, respectivamente, comparado con la administración oral equivalente. La absorción y la profundidad de penetración dependen de la formulación utilizada y de las propiedades individuales de la piel. Comparada con la vía oral, la administración por vía tópica consigue unas concentraciones altas de AINE en la dermis; las concentra-

ciones alcanzadas en el tejido muscular, por debajo del sitio de aplicación, son variables, pero, son como mínimo equivalentes a las obtenidas con la administración oral. Los AINE tópicos también alcanzan el líquido sinovial, pero la extensión y el mecanismo (penetración tópica o distribución vía sistémica) están por determinar.

La eficacia del tratamiento de AINE por vía tópica en pacientes con enfermedades reumáticas va desde el 18 hasta el 92% de los pacientes tratados.

La aplicación tópica de AINE es más segura que la vía oral. Los efectos adversos secundarios a los AINE tópicos aparecen en un 10-15% de los pacientes, y son sarpullido y prurito. Los efectos adversos gastrointestinales son raros (3).

Existen diversos estudios sobre tejidos blandos (músculo) que demuestran una eficacia superior de los AINE tópicos respecto a placebo, y sugieren una eficacia equivalente en comparación con algunos AINE por vía oral.

En caso de artropatías, sin embargo, la literatura es más escasa. Hay algunos estudios de AINE tópicos comparándolos con corticoides intraarticulares y rubefacientes que no son concluyentes (6).

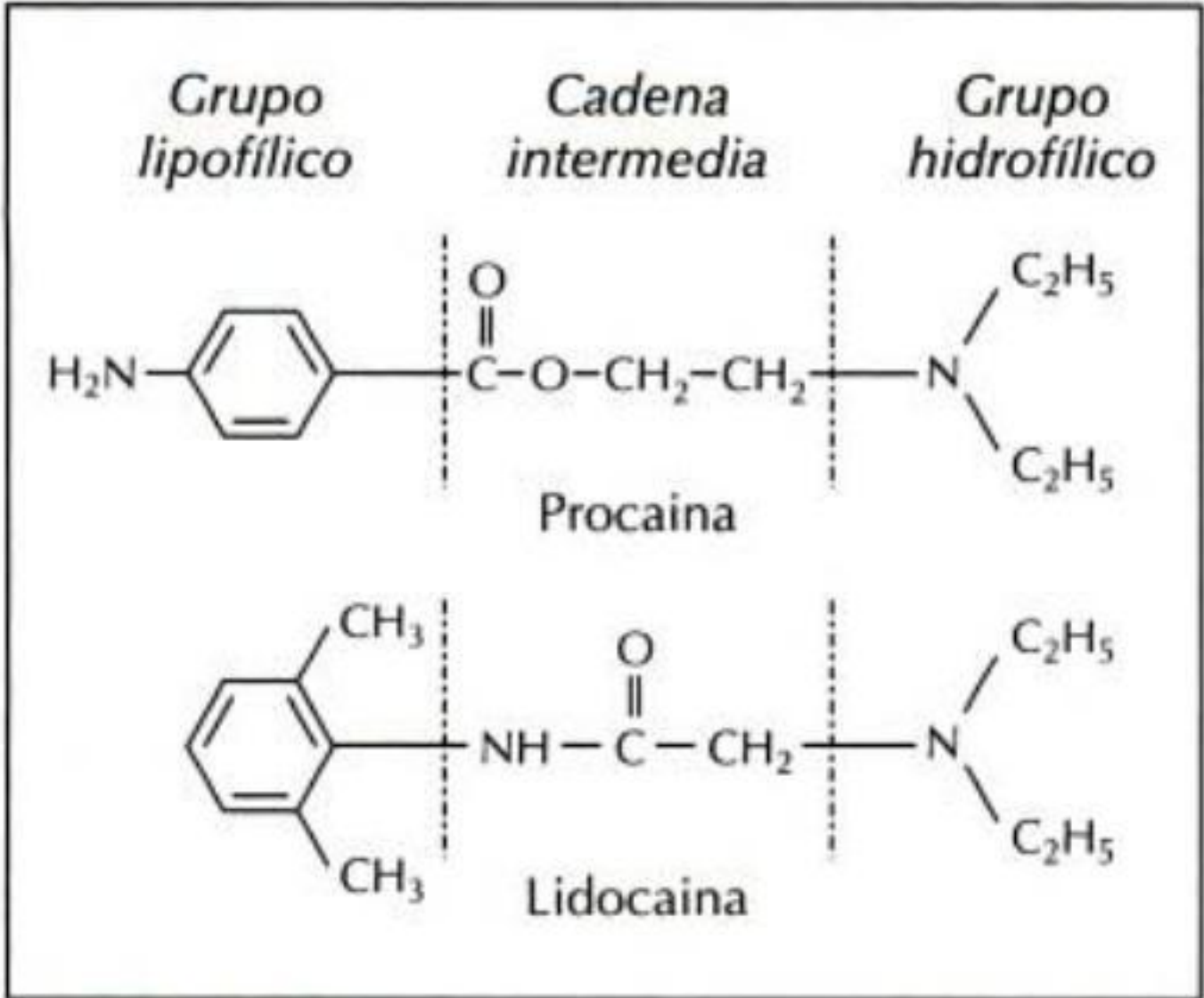
En caso de osteoartritis de rodilla, por ejemplo, los AINE tópicos demuestran una eficacia superior al placebo durante las dos primeras semanas de tratamiento, mientras que a las 3-4 semanas no hay diferencias significativas. Este estudio concluye que no es recomendable administrar AINE para osteoartritis más de 4 semanas (4).

Los efectos gastrointestinales, los broncoespasmos y el daño renal que puede aparecer en los pacientes que toman AINE por vía oral, son infrecuentes en el caso de la aplicación de AINE tópicos (6).

Una revisión realizada de 86 ensayos con 10.160 pacientes estudiaba la efectividad y la seguridad de los AINE tópicos,



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



▲ **Figura 9-3**
Estructura química de la procaína y la lidocaína. La estructura básica de un grupo lipofílico conectado a un grupo hidrofílico por una cadena intermedia es común a todos los anestésicos locales. La procaína presenta un enlace tipo éster y la lidocaína posee un enlace amida en la cadena intermedia

■ **Mecanismo de acción**

Los anestésicos locales bloquean los canales del sodio, impidiendo su entrada a

las células nerviosas y por tanto, no se propaga el potencial de acción. Para aumentar su efecto, se añaden vasoconstrictores como la adrenalina; pero ésta no debe usarse en las extremidades o partes distales porque puede producir una necrosis por falta de flujo sanguíneo, y tampoco se utiliza en enfermos con cardiopatías por el efecto que la adrenalina tiene sobre el corazón (1).

La duración del efecto anestésico varía desde 1 a 6-7 horas. Depende de la molécula de fármaco, de su concentración, del tipo de anestesia utilizado, del flujo sanguíneo en la zona y del uso asociado de vasoconstrictores (adrenalina).

■ **Indicaciones**

- Intervenciones quirúrgicas en áreas reducidas o en las extremidades.
- Como auxiliares en cirugía mayor.
- Para disminuir el dolor local.

Tabla 9-2 Características de los anestésicos locales más comunes

Fármaco	Potencia anestésica	Toxicidad	Comienzo acción	Duración acción (horas)
Procaína	+	+	Lento	1-1,5
Tetracaína	++++	++++	Lento	3-10
Lidocaína	++	++	Rápido	1,5-3
Mepivacaína	++	++	Rápido	2-4
Prilocaína	++	++	Rápido	2-4
Bupivacaína	++++	++++	Intermedio	3-10
Ropivacaína	++	++	Intermedio	3-10

■ Efectos adversos

- a) Depresión miocárdica, fundamentalmente de las propiedades eléctricas del corazón, por eso, algunos anestésicos locales (lidocaína) se usan como antiarrítmicos porque disminuyen la excitabilidad miocárdica. La bupivacaína es el fármaco más cardiotóxico.
- b) Sobre el SNC: provocan efectos paradójales, ya que pueden inhibir la despolarización de neuronas excitatorias, provocando depresión del SNC (que puede llegar a coma, depresión respiratoria y muerte), pero también pueden inhibir la actividad de neuronas inhibitorias, provocando temblores, inquietud, verborrea y convulsiones.
- c) Por bloqueo del sistema nervioso vegetativo: pérdida de tono vascular e hipotensión.
- d) Reacciones alérgicas de localización dérmica, carácter asmático o anafiláctico.
- e) Irritación, inflamación y necrosis tisular local (1).

■ Técnicas anestésicas y fármacos empleados

1. **Anestesia superficial o tópica:** Se administran en solución acuosa, comprimidos o pomadas para anestésicar zonas de la piel o membranas mucosas de la nariz, la boca, la garganta, la tráquea y los bronquios, el esófago y el aparato genitourinario. La anestesia tópica también puede utilizarse para mejorar la hipertonia muscular en algunos pacientes, lo que permite la realización de la fisioterapia. Por vía tópica se pueden utilizar la tetracaína, la lidocaína, la benzocaína.
2. **Administración transdérmica:** Consiste en la administración del anestésico sobre la piel con la intención que sea

absorbido y afecte a tejidos más profundos. La absorción puede mejorar si se utiliza corriente eléctrica (iontoforesis) o ultrasonidos (fonoforesis) (ver capítulo 21). Por ejemplo la lidocaína se puede administrar vía transdérmica para tratar bursitis, tendinitis y otros daños musculoesqueléticos

3. **Anestesia por infiltración:** El anestésico se inyecta directamente en el tejido que queremos anestésicar. Puede afectar sólo a la piel o a estructuras más profundas como las articulaciones. Son útiles la lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, procaína.
4. **Anestesia por bloqueo regional intravenoso:** Se inyecta el anestésico en una vena periférica localizada en la extremidad seleccionada (brazo o pierna) previa colocación de un torniquete que localiza, temporalmente, el fármaco en la extremidad y evita su paso a la circulación sistémica. Los vasos locales distribuyen el anestésico hasta los nervios produciendo la anestesia de la extremidad. La duración de la intervención no puede ser superior a 90 minutos debido a la isquemia provocada. La presión del torniquete debe disminuirse gradualmente (1-3 minutos) para evitar los efectos adversos del fármaco sobre el corazón y el SNC al absorberse. Se utilizan los mismos fármacos que en la anestesia por infiltración.
5. **Anestesia por bloqueo nervioso:** Se inyecta el anestésico en los nervios periféricos o en los plexos nerviosos. Este tipo de anestesia es común en los procedimientos dentales, pero también puede utilizarse en el nervio ciático y femoral en caso de cirugía distal de rodilla o para reducir el dolor y mejorar la función en patologías crónicas como artritis reumatoide. Según la duración que se pretenda se usan la procaína, la lidocaína, la mepivacaína, la tetracaína o la bupivacaína.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

Diuréticos

Los diuréticos ejercen su efecto antihipertensivo mayoritariamente a través de producir aumento de la excreción renal de sodio y agua. Esto se traduce en una disminución del volumen plasmático y de la carga cardíaca. La disminución de sodio también tiene efectos sobre la mejoría de la hipertensión.

Se utilizan solos en la hipertensión leve-moderada y también se utilizan combinados con otros fármacos antihipertensivos.

En el tratamiento de la hipertensión los diuréticos mas utilizados son los del grupo de las **tiazidas** (hidroclorotiazida, clortalidona). Estos diuréticos actúan en el túbulo distal de la nefrona, inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro, que se traduce en un aumento de la excreción de sodio y agua. Un efecto secundario es la pérdida de potasio, por lo que en estos tratamientos, en algunas ocasiones, es necesario administrar suplementos de este ión (1, 3).

Fármacos que actúan a través del sistema nervioso autónomo

Bloqueantes beta adrenérgicos

Estos fármacos disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción sin provocar cambios en la presión sanguínea. El uso crónico produce reducción de la presión arterial con una disminución de la resistencia vascular periférica. Sin embargo, el mecanismo exacto del efecto antihipertensivo es desconocido.

Los beta bloqueantes están contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca (antagoniza los mecanismos compensatorios y pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad) y en los pacientes con asma o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (pueden inducir broncostricción).

Los diferentes beta bloqueantes tienen distintos efectos sobre los receptores beta₁ y beta₂, algunos siendo más selectivos que otros. En orden de selectividad **bisoprolol > practolol > atenolol > metoprolol**.

Otros aspectos relativos a estos fármacos ya se han relacionado en el capítulo 6.

Bloqueantes alfa₁ adrenérgicos y agonistas alfa₂ adrenérgicos

Se han discutido estos fármacos en el capítulo 6.

Vasodilatadores

Muchos fármacos antihipertensivos actúan de forma directa provocando vasodilatación arterial.

Antagonistas de los canales del calcio

Inhiben la entrada de calcio en las células de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, traduciéndose en una vasodilatación.

Como antihipertensivos se utilizan fármacos como **nifedipino, amlodipino, felodipino y isradipino**.

Las reacciones adversas más habituales están relacionadas con su efecto vasodilatador: cefalea, rubor y edemas periféricos. El nifedipino en formulación convencional (comprimidos y cápsulas) se asociado con deterioro de la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Esto no parece ocurrir con las formulaciones retardadas y los otros fármacos del grupo con una duración de acción más prolongada.

Fármacos que actúan a través del sistema Renina-Angiotensina

Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA)

Estos fármacos son inhibidores competitivos del enzima convertidor de la angio-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Algunos de los fármacos utilizados aumentan la tolerancia al ejercicio de los pacientes con angina. Sin embargo, otros fármacos como los betabloqueantes o los antagonistas de los canales del calcio, disminuyen la respuesta cardíaca al ejercicio.

También hay que tener en cuenta que todos los fármacos utilizados en la angina de pecho pueden producir hipotensión.

Arritmias: En los pacientes que toman antiarrítmicos el fisioterapeuta tiene que tener especial cuidado en controlar la función cardíaca. El control del pulso es muy importante para detectar cambios en la frecuencia cardíaca. También hay que tener en cuenta que algunos de los fármacos antiarrítmicos pueden producir hipotensión, por lo tanto hay que estar alerta frente a cualquier mareo del paciente, especialmente en los cambios posturales (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grahame-Smith DG.; Aronson, JK. Oxford textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 3ª ed. Oxford University Press. Oxford 2002.
2. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Imai Y., Mancia G., et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4): 697-701.
3. Hunt SA., Abraham WT., Chin MH., Feldman AM., Francis GS. et. al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12): e154-235. Epub 2005 Sep 13
4. Ciccone ChD. Pharmacology in rehabilitation. 3ª ed. F.A.Davis .Philadelphia. 2002.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

zada en EE.UU. y Gran Bretaña) y **acenocumarol** (más utilizado en España). El **fenprocumón** y los **derivados de la indandiona** están disponibles sólo en algunos países, en general presentan mejor biodisponibilidad que los anticoagulantes clásicos. Las características farmacológicas que aparecen a continuación se refieren principalmente al acenocumarol, como fármaco de uso más habitual en nuestro medio.

Mecanismo de acción

Los AO poseen una estructura semejante a la vitamina K, inhibiendo competitivamente la acción de esta vitamina, esencial para la síntesis de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X) (figura 11.1). En virtud de este mecanismo de acción, los AO no actúan sobre los factores de coagulación circulantes que ya son funcionales, por lo que existe un período de latencia de 5 a 7 días desde el inicio del tratamiento hasta su efecto completo.

Farmacocinética

Presentan buena absorción por vía oral, aunque la velocidad de absorción es variable dependiendo del tipo de preparado y de las características del paciente. Se administran por tanto oralmente en dosis única diaria y su uso requiere el ajuste individual inicial y periódico de la dosificación (determinación del INR o razón de normalización internacional). Cruzan la barrera placentaria (por lo que están contraindicados en embarazo, ya que son teratogénicos) y están presentes en la leche materna en pequeña cantidad (sin que lleguen a estar contraindicados en la lactancia). Presentan importantes variaciones individuales en su efecto y múltiples interacciones dependientes de factores endógenos (insuficiencia renal o hepática, etc.), o exógenos (dieta rica en alimentos con alto contenido en vi-

tamina K, como vegetales verdes y aceite de hígado de pescado, consumo de alcohol, tabaco y diversos fármacos).

Indicaciones

Están indicados en la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso, prevención de ictus trombóticos o embólicos y de la recurrencia de infarto en pacientes con infarto agudo de miocardio, prótesis valvulares cardíacas asociados a dosis bajas de ácido acetilsalicílico y en presencia de fibrilación auricular.

Efectos adversos

El principal es la aparición de hemorragias en forma de: hematomas, hematuria, hematemesis, melenas y epistaxis. Raramente pueden producir diarrea, urticaria, alopecia y necrosis de la piel. Como ya se ha comentado, en el primer trimestre del embarazo son teratogénicos y en el tercer trimestre pueden producir hemorragias fetales. Este riesgo es también elevado en el recién nacido. El antídoto en presencia de hemorragia importante puede ser la vitamina K.

Contraindicaciones

Absolutas: Cualquier tipo de hemorragia, embarazo y pacientes que no puedan colaborar en el tratamiento y no puedan ser supervisados (patología psiquiátrica, demencia senil y problemas sociales).

Relativas: Alteraciones de la hemostasia, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, alcoholismo y alteración del estado mental.

Interacciones farmacológicas

Las más importantes son las que afectan a su metabolismo:



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

to, entre ellas la anemia ferropénica. Esta última es la forma más habitual de anemia y suele estar relacionada con pérdidas menstruales o asociadas a patologías gastrointestinales, aunque puede deberse también a otras causas.

Existen numerosas preparaciones de hierro para uso oral en el mercado, sin que parezcan existir grandes diferencias entre ellas en cuanto a la absorción del metal o la tolerabilidad gastrointestinal. Por su parte, las preparaciones parenterales sólo deben usarse cuando la vía oral está contraindicada por existir alteraciones gastrointestinales que limitan seriamente la absorción o la tolerabilidad, ya que pueden originar efectos secundarios importantes e incluso reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Debido a que el paciente ferropénico absorbe mejor el hierro que los individuos sanos, la ferroterapia oral suele iniciarse con dosis bajas en varias tomas diarias para después, en función de la tolerabilidad, incrementar las dosis hasta los 150-200 mg/día durante 4-6 meses, período que asegura un completo restablecimiento de los depósitos de hierro en el organismo. Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales: náuseas, vómitos, pirosis, dolor epigástrico, cólicos intestinales, diarrea y estreñimiento. Puede también observarse coloración de los dientes y pigmentación de las heces.

■ Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ (cobalamina) es una coenzima necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, y por tanto esencial para la proliferación celular. Una ingesta insuficiente, una malabsorción producida por enfermedad intestinal o por falta de factor intrínseco (segregado por el estómago y necesario para su absorción), así como diversos trastornos metabólicos, pueden

desembocar en un déficit de vitamina B₁₂. Este déficit afecta la eritropoyesis, dando lugar a una anemia megaloblástica, y produce además otras alteraciones de índole neurológico, ya que la vitamina B₁₂ tiene un papel trófico importante en el sistema nervioso.

La administración exógena de vitamina B₁₂ contrarresta normalmente las alteraciones hematológicas y mejora los síntomas neurológicos asociados a su carencia, si bien en este último caso la reversión casi nunca es total. La vía parenteral será la indicada si la etiopatología del déficit se basa en una malabsorción gastrointestinal, como suele ser más habitual; para ello se pueden utilizar preparaciones de **cianocobalamina**, **hidroxicobalamina** o **mecobalamina**. Los regímenes y la duración del tratamiento serán diferentes según la etiología de la carencia, y así en el caso de la anemia perniciosa (causada por un déficit de factor intrínseco por mecanismos autoinmunes) se instaurará un tratamiento de por vida (0,1-1 mg/mes, después de una fase inicial de choque). Por suerte, los tratamientos tienen muy buena tolerancia y las reacciones adversas son muy raras.

✿ Ácido fólico

Las acciones fisiológicas del ácido fólico están muy relacionadas con las de la vitamina B₁₂ en lo que respecta a la biosíntesis de ácidos nucleicos, razón por la cual su carencia origina también una anemia megaloblástica, entre otras alteraciones (no produce sin embargo las complicaciones neurológicas que son características de la carencia de B₁₂). Son distintas las causas que pueden llevar a un déficit de folatos, pero la más común es la malabsorción digestiva. Diversos fármacos interfieren también con las funciones del ácido fólico por uno u otro mecanismo y pueden requerir la suplementación de la dieta con



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Capítulo 12

Farmacología del aparato respiratorio

R. Rabinovich, J. Vilaró y J. Roca

■ INTRODUCCIÓN

En la gran mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico de las enfermedades respiratorias se dirige a paliar los síntomas ocasionados por enfermedades de curso crónico, como es el caso de la EPOC, o de enfermedades que evolucionan por crisis agudas, como es el caso del asma. A pesar de ello, muchas de estas intervenciones terapéuticas han demostrado tener una influencia positiva en el curso de la enfermedad, aún sin proveer una curación de la misma. La fisioterapia interacciona muy a menudo con estos tratamientos farmacológicos ya que en la mayoría de los casos, éstos inciden en el mismo punto (favorecer el drenaje de secreciones, reducir los efectos nocivos del broncoespasmo, etc.) que las técnicas específicas de fisioterapia respiratoria.

Por último, es interesante destacar que la terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato respiratorio cuenta con la ventaja, en muchos casos, de poder acceder por vía inhalatoria al lugar específico donde el fármaco ejerce su acción terapéutica. Esto tiene una importancia clave en la biodisponibilidad por el impacto en las pequeñas dosis requeridas y en la reducción de los efectos adversos de las mismas. Desde el punto de vista del fisioterapeuta, la acción inmediata de los fármacos administrados por vía inhalatoria aumenta la eficiencia de las técnicas ventilatorias y de drenaje de secreciones.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS

a) Broncodilatadores:

- Agonistas β_2 :
 - Catecolaminas
 - No catecólicos
- Bloqueantes muscarínicos
- Inhibidores de la Fosfodiesterasa. Metilxantinas

PALABRAS CLAVE

Agonista β_2

Broncodilatador

Expectorante

Mucolítico

Antitusígeno

Estrecho margen terapéutico



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

tratamiento con broncodilatadores de larga duración es más efectivo y conveniente que el uso de fármacos de corta duración. Estos fármacos son también utilizados en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.

Efectos adversos

La producción de taquicardia sinusal y potencialmente otras alteraciones del ritmo cardíaco pueden presentarse en pacientes susceptibles, sin embargo esto ocurre raramente con la administración por vía inhalatoria. El temblor es otro problema en algunos pacientes de edad avanzada. Existe la posibilidad de desarrollo de hipokaliemia, especialmente cuando se combina el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Se han descrito caídas en la PaO_2 tanto con los agonistas de corta como de larga duración, posiblemente por interferencia en los mecanismos de vasoconstricción hipóxica.

Interacciones

Entre las interacciones de interés podemos describir su asociación positiva con otros fármacos broncodilatadores con mecanismo de acción diferente como los bloqueantes muscarínicos o con anti-inflamatorios esteroideos para el tratamiento de patologías como el asma y la EPOC. La asociación con diuréticos del asa tipo tiazidas incrementa el riesgo de hipokalemia.

■ Bloqueantes muscarínicos

Los agentes bloqueantes de los receptores muscarínicos (M) impiden la unión de la acetilcolina (ACh) con sus receptores en el músculo liso, músculo cardíaco, glándulas secretoras, ganglios periféricos del sistema nervioso autónomo, y a nivel del sistema nervioso central. Entre las moléculas

las más utilizadas en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio se encuentran el bromuro de ipratropium, el bromuro de oxitropium y el bromuro de tiotropium. Éste último de desarrollo más reciente, con un efecto broncodilatador más duradero (2).

Mecanismo de acción

El efecto broncodilatador de estos fármacos es el resultado del bloqueo de los receptores M_3 ubicados en el músculo liso bronquial; sin embargo la selectividad de la afinidad por los distintos receptores M, varía para los distintos fármacos.

Tras su liberación, la ACh interactúa con los receptores post-sinápticos desencadenando diferentes acciones según el tipo de receptor y su ubicación tisular (consultar capítulo 6). Es el bloqueo del receptor M_3 el que media el efecto broncodilatador de los bloqueantes muscarínicos. Éste se encuentra asociado a una proteína $G_{q/11}$ en su cara intracitoplasmática que activa, a su vez, una fosfolipasa C (PLC) que induce la hidrólisis de fosfatidil inositol (IP) a inositol polifosfato (IPP). Esta molécula provoca la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplásmico (figura 12-1).

Indicaciones

Estos fármacos están indicados en el tratamiento del asma y la EPOC. De acuerdo a la aproximación escalonada del tratamiento del asma, se indican como coadyuvantes a partir del escalón 4 (figura 12-2). También son fármacos de primera línea en el tratamiento de la crisis asmática aguda.

En el manejo crónico de la EPOC, los broncodilatadores de corta duración están indicados desde el estadio I de GOLD debiéndose asociar un broncodilatador de larga duración a partir del estadio II (tabla 12-1). La elección entre un bloquean-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

glucocorticoides por vía sistémica. Asimismo, los pacientes que presentan crisis agudas que ocurren a pesar del tratamiento adecuado, se pueden beneficiar a un curso de hasta dos semanas de tratamiento con esteroides por vía sistémica.

EPOC. De acuerdo a la iniciativa GOLD, existe poca evidencia científica que permita recomendar el uso de glucocorticoides por vía oral en el tratamiento de la EPOC estable. De igual forma, el uso de glucocorticoides por vía inhalatoria no ha demostrado modificar el declive del FEV₁ a largo plazo. Sin embargo, el uso de estos últimos de forma regular, está indicado para el tratamiento de pacientes con un FEV₁ < al 50 % del predicho (estadio III y IV) y en exacerbaciones frecuentes. Su uso en este tipo de pacientes ha demostrado reducir la frecuencia de las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. El uso de glucocorticoides por vía sistémica acorta el tiempo de recuperación del FEV₁ y reduce el riesgo de recaídas tras una exacerbación. Los glucocorticoides inhalados también se indican en el tratamiento de la rinitis alérgica.

Efectos adversos

Dada su extensa acción sobre diversos tejidos del organismo los glucocorticoides presentan efectos adversos a muy diferentes niveles entre los que se puede destacar:

- Músculo esquelético: miopatía, osteoporosis.
- Gastrointestinales: úlcera péptica, pancreatitis.
- Oftalmológicos: glaucoma, cataratas.
- Metabólicos: diabetes, hiperlipidemia.
- Cardiovasculares: hipertensión.
- Renales: nefritis aguda, IRC (Insuficiencia Renal Crónica), síndrome nefrótico.
- Psiquiátricos: ansiedad, farmacodependencia.
- Aumento de la frecuencia de infecciones.
- Endocrinos: detención del crecimiento, supresión del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

Debido al riesgo de crisis derivadas de la supresión suprarrenal, el tratamiento crónico con glucocorticoides por vía sistémica no debe suprimirse de forma abrupta sino escalonada.

Los glucocorticoides administrados de forma inhalatoria ocasionan un número inferior de efectos indeseables, pero no están libres de ellos. Se asocian con una mayor incidencia de candidiasis, disfonía y tos. El uso de cámaras espaciadoras, el empleo de dispensadores de polvo seco y enjuagues bucofaríngeos, reducen la mayoría de los efectos locales. En cuanto a los efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides inhalados se destacan la osteoporosis, retardo del crecimiento, fragilidad capilar, cataratas y la alteración del eje hipofisis-suprarrenal (2).

Interacciones

Los corticosteroides pueden interactuar con los siguientes fármacos:

- Inductores enzimáticos hepáticos: medicamentos como barbitúricos, fenitoína y rifampicina, pueden aumentar el metabolismo de corticoides.
- Estrógenos: los estrógenos pueden aumentar el efecto de la hidrocortisona.
- Analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides: la administración concomitante de medicamentos ulcerogénicos puede aumentar el riesgo de úlcus gastrointestinal.
- Diuréticos eliminadores del potasio: aumentan el efecto potasio-depleciente de los corticoides.
- Anticoagulantes orales: precaución en pacientes estabilizados con terapia anticoagulante oral.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Los diferentes sistemas generadores de aerosol producen tamaños diferentes de partículas y las impulsan a distintos flujos. Esto, junto con las características ventilatorias y posicionales de los pacientes influye sobre la deposición del fármaco a los distintos niveles de la vía aérea (6).

■ **Sistemas de administración de fármacos por vía inhalatoria (6).**

Cartuchos presurizados o sistema MDI

Consisten en un contenedor que alberga al fármaco en combinación con un gas propelente. Son el sistema más habitualmente utilizado. Requieren de una adecuada coordinación para la correcta inhalación del aerosol (spray) para lograr la administración de una dosis adecuada.

Inhaladores de polvo seco

Son pequeños contenedores de fármacos en forma de polvo y requieren un flujo inspiratorio moderado (entre 30 y 60 L·min⁻¹) generado por el propio paciente. El medicamento se administra cuando el paciente genera el flujo adecuado, evitando la necesidad de coordinación en la administración.

Nebulizadores

Son sistemas que requieren de un equipo neumático o ultrasónico, capaces de generar un flujo que al atravesar el nebulizador, produzca un aerosol de gran calidad. Consiguen una mayor deposición de medicamento en la zona a tratar y no requieren de coordinación durante la administración. Necesitan grandes dosis de medicación en combinación con el disolvente para contrarrestar las pérdidas del aerosol durante la espiración.

■ **Modo ventilatorio**

Flujo y volumen inspiratorio

Durante la administración de los aerosoles, el modo ventilatorio deberá ser preferiblemente con ventilaciones a bajo flujo, para disminuir las turbulencias y por tanto la impactación de las partículas de fármaco en las vías aéreas de gran diámetro, y alto volumen, para conseguir transportar una mayor cantidad de medicación hacia las zonas más periféricas del pulmón.

Apnea teleinspiratoria

La introducción de una pausa ventilatoria al final de la inspiración de aproximadamente entre 5 y 10 segundos, facilitará que aquellas partículas que hayan alcanzado las zonas más profundas, tengan tiempo suficiente para depositarse y ser adheridas a las capas superficiales del epitelio bronquial. La no realización de apneas, implica a menudo, una salida de parte del aerosol durante la fase espiratoria.

Posición del paciente

Las zonas más ventiladas, las que se encuentran más comprimidas, siempre recibirán mayor cantidad de aerosol respecto a las zonas más elevadas. Por ejemplo, si queremos que en el pulmón derecho se produzca una mayor sedimentación, deberemos colocar al paciente en decúbito lateral derecho.

Técnicas de fisioterapia respiratoria

La combinación de técnicas de fisioterapia respiratoria con la administración previa de medicación por vía inhalatoria puede potenciar los efectos de ésta (es aconsejable realizar la fisioterapia entre 30 minutos y 1 hora después de la administración). Debe considerarse el efecto de la ad-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

pendiendo si se puede suspender el AINE o no. Si el AINE se suspende, los fármacos con mayor eficacia curativa son sucralfato, cimetidina, ranitidina, y famotidina.

Si no se suspende el AINE, el tratamiento de primera elección es un inhibidor de la bomba de protones, concretamente el omeprazol a doble dosis.

Resumen de las indicaciones de los antiulcerosos

Tratamiento de las úlceras primera elección: Antihistamínicos H_2 .

Tratamiento de las úlceras segunda elección: Inhibidores de la bomba de protones.

Para el dolor: Antiácidos.

Para eliminar *Helicobacter pylori*: Bismuto, omeprazol, antibióticos.

Prevención de las úlceras de estrés: Antihistamínicos H_2 , sucralfato.

Esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison: Inhibidores de la bomba de protones.

Prevención de úlceras causadas por AINE: Ranitidina, famotidina, inhibidores de la bomba de protones, misoprostol.

Curación de úlceras causadas por AINE: Ranitidina o sucralfato si se elimina el AINE; omeprazol si no se elimina el AINE.

■ ANTIEMÉTICOS

El vómito es un síntoma provocado por diferentes patologías de origen muy diverso. El mecanismo por el cual se produce es bastante complejo y está coordinado por el centro del vómito en el tronco cerebral. Este centro puede ser estimulado directamente desde el laberinto del oído (vómitos citógenos, vértigo), por irritantes gástricos, por actividad mental (sustos), por quimio-

receptores de la zona gatillo próxima al centro del vómito pero desprotegidos de la barrera hematoencefálica (medicamentos) y por receptores distribuidos por todo el organismo. En todo este sistema complejo intervienen receptores colinérgicos, histamínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, etc., por lo que los fármacos antieméticos serán muy variados.

■ Clasificación

- Bloqueadores de los receptores dopaminérgicos
 - Neurolépticos: clorpromazina, haloperidol, domperidona
 - Benzamidas: metoclopramida, cloboprida, cisaprida
- Bloqueadores de los receptores serotoninérgicos
 - Benzamidas
 - Ondansetrón
- Anticinetósicos
 - Antihistamínicos: difenhidramina, dimenhidrinato
 - Anticolinérgicos: atropina, escopolamina
 - Adrenérgicos: anfetamina, efedrina

■ Antidopaminérgicos

Son antieméticos potentes, bloquean los receptores de la dopamina D_2 en la zona gatillo quimiorreceptora y a dosis altas también los de la serotonina. Son fármacos que tienen acción procinética (aumentan la motilidad del tubo digestivo sin producir diarrea) debido a una liberación de acetilcolina en los plexos mientéricos a través de un bloqueo de los receptores serotoninérgicos.

Indicaciones

Además de su acción antiemética, se utiliza también por su acción sobre la mo-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

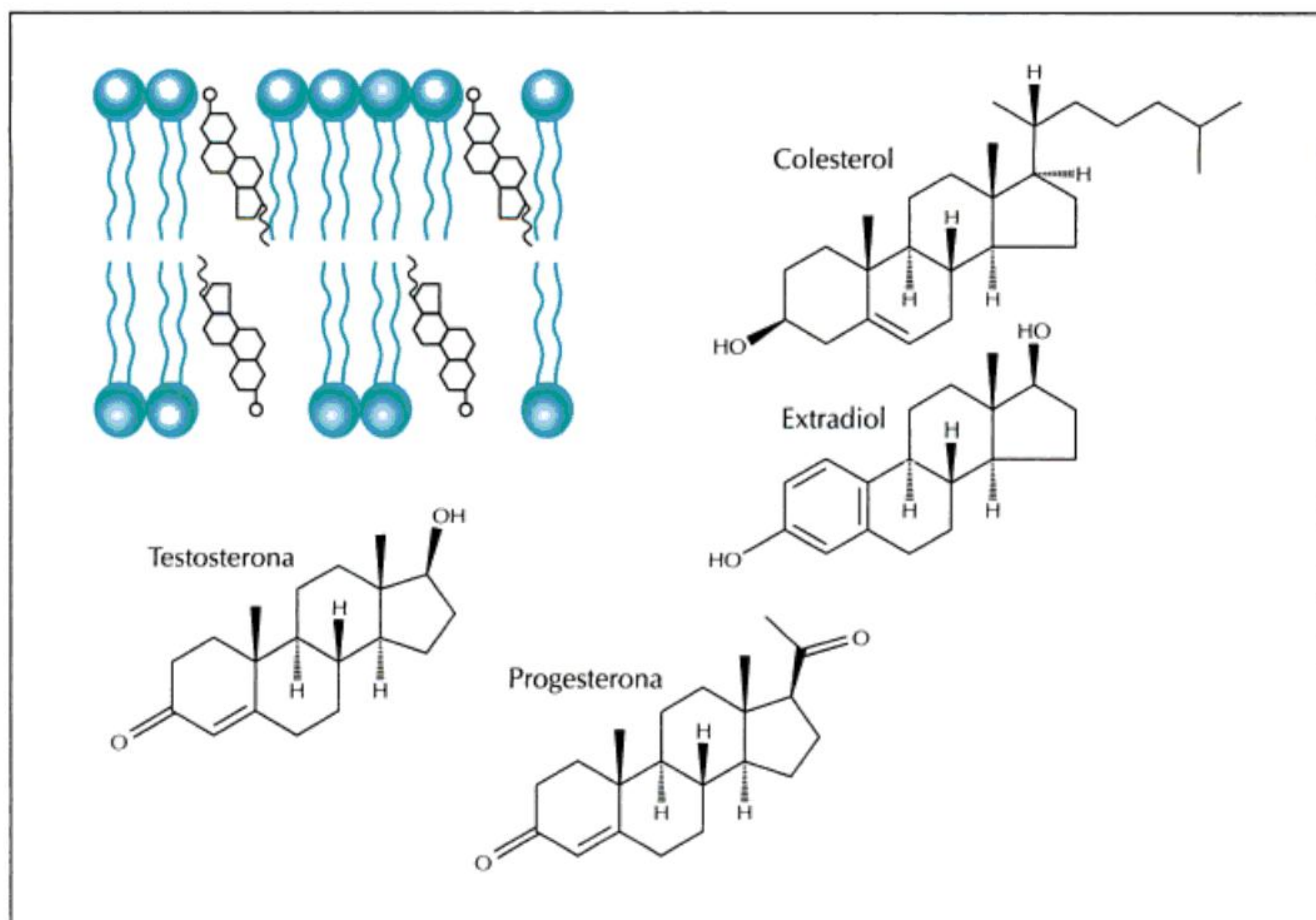


Figura 14-3

Estructuras químicas de diferentes hormonas relacionadas con el colesterol

Glucocorticoides (= Glucocorticoesteroides) (= corticoides) (= corticoesteroides)

Fisiología de los glucocorticoides (2)

El principal glucocorticoide sintetizado en el ser humano es el cortisol. La síntesis del cortisol está controlada por las hormonas específicas CRH y ACTH (tabla 14-1) es un ejemplo representativo de un control de *feedback* negativo. En condiciones normales el cortisol consigue sus niveles plasmáticos mas elevados en el organismo aproximadamente cada día hacia las 8 de la mañana. Las funciones de los glucocorticoides son:

- Regular el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas.

- Provocar la síntesis de glucógeno en el hígado y regulan la salida de glucosa hacia la sangre. Estos aspectos, que parecen contradictorios, se consiguen por catabolización de las grasas, proteínas, y salida de glucosa de las células hepáticas acompañada de inhibición de la captación de la glucosa circulante de las células musculares y los adipocitos. También influyen en el metabolismo del calcio.
- Son potentes anti-inflamatorios, atenúan el calor, eritema, hinchazón y reblandecimiento de la zona.
- Son inmunosupresores es decir inhiben las reacciones de hipersensibilidad, especialmente las alergias.
- Influyen sobre la función renal potenciando la reabsorción de sodio y agua



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

trolan los niveles de glucosa en sangre y activan cuando es necesario la dosificación a través de un catéter.

2. **Insulina nasal:** pero presenta una gran variabilidad en su absorción y provoca irritación mucosa.
3. **Insulina inhalada:** parece ser la vía más prometedora, con aerosoles similares a los utilizados en el asma.
4. **Insulina transdérmica:** existen ya comercializados parches de insulina.

Factores determinantes de su absorción

Tras la administración subcutánea de insulina diversos factores pueden influir en la absorción y/o biodisponibilidad de la hormona, los cuales deben tenerse en cuenta para valorar el éxito o el fracaso de la insulino terapia. Son los siguientes:

- **Lugar de inyección:** la absorción es función del lugar anatómico. Se ha observado que la velocidad de absorción es decreciente: abdomen > antebrazo > muslo > glúteos.
- **Tasa de absorción:** el aumento del flujo sanguíneo en el sitio de inyección da lugar a una mayor absorción y esto se consigue realizando un masaje en la zona, aplicando calor local, aumentando la temperatura ambiental o ejercitando la extremidad en la que se administrará la hormona.
- **Profundidad de inyección:** el ángulo de inclinación de la aguja en el lugar de inyección. Puede suceder que la insulina no se deposite en el tejido subcutáneo sino en la dermis o en la capa muscular subyacente, sitios donde la absorción es ligeramente superior.
- **Mezcla de diferentes tipos de insulina.** Es habitual en los pacientes la utilización de preparados de acción rápida o ultracorta con los de acción prolongada o intermedia para lograr un control adecuado.

■ Antidiabéticos orales

Se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo II. Los pacientes con DM II tienen un incremento, de 3-4 veces, en la morbi-mortalidad cardiovascular, que es la principal causa de muerte. Las repercusiones de las complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes y suponen un elevado coste para el sistema sanitario. El control de la diabetes mellitus ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares en las personas con DM tipo II. (4).

Las alteraciones que contribuyen en mayor o menor grado a la disfunción metabólica que provoca la hiperglucemia, aunque no son absolutamente independientes unas de otras, pueden desglosarse en las dos siguientes causas:

1. **Resistencia a la insulina:** defectos en la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular y hepático. Suele acompañarse de un fenotipo obeso/sobrepeso.
2. **Defectos de secreción de insulina:** habitualmente se traduce en un fenotipo de normo peso-delgadez.

Tratamiento de la diabetes mellitus II

- Instauración de la monoterapia, tras el fracaso de un plan de alimentación y actividad física.
- Tratamiento combinado de fármacos orales. Cuando se inicia un tratamiento con monoterapia, hasta un 30% de los pacientes responde de manera insuficiente. En algunos casos podría considerarse la posibilidad de utilizar insulina sola o asociada a un fármaco oral, pero la menor aceptación del tratamiento insulínico por parte de los pacientes probablemente condiciona esta posibilidad. La justificación del trata-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

sa, caramelos, zumos de frutas, bebidas carbónicas azucaradas.

La complicaciones propias de la DM provocan que los pacientes asistan a rehabilitación. Por ejemplo, las neuropatías periféricas pueden producir déficits funcionales que requieran fisioterapia y terapia ocupacional. Las microangiopatías provocan una disminución del flujo periférico que evoluciona hacia isquemia tisular y ulceración. Esta isquemia en condiciones desfavorables puede conducir a necrosis tisular y la consiguiente amputación especialmente de la extremidad inferior. En estadios avanzados de la DM, una debilidad generalizada combinada con condiciones específicas (fallo renal) crea múltiples problemas en la salud individual. En el caso de tratar pacientes que consuman antidiabéticos orales del grupo de tiazolidindionas hay que tener en cuenta los riesgos asociados a su consumo, fracturas y efectos cardiovasculares, tomando las precauciones necesarias.

Para finalizar este apartado los fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales deben promover la educación y el cumplimiento terapéutico de los pacientes en la DM. Aconsejar un seguimiento riguroso del pautado establecido asociado a una dieta controlada y al ejercicio a realizar.

No podemos olvidar la prevención de las úlceras del pie diabético (posibles infecciones) aconsejando a los pacientes en el cuidado de la piel y características de los zapatos que se utilizan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciccone C. Pharmacology in rehabilitation. 4ª ed. Philadelphia: Davis FA Company; 2007.
2. Velázquez. Farmacología: Básica y clínica. 17ª ed. Buenos Aires, Madrid; Médica Panamericana; 2005.
3. Goday A., Franch J., Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Med Clin (Barc) 2002; 123(5):187-97.
4. Aragón Alonso A., Oliván Palacios B., Manzano Arroyo P., Lucas Morante T. Las nuevas insulinas: Revisión. Información terapéutica del sistema nacional de salud 2004; 28 (2): 41-49.
5. Home PD., Pocock SJ., Beck-Nielsen H. et al. For the RECORD Study group. N Eng J Med 2007; 357:28-38.
6. GlaxoSmithKline, Clinical Trial Observación of an increased Incidence of Fractures in Female Patient Who Received Long-Term Treatment with rosiglitazone maleate. [Documento pdf en red] <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf> [25 junio 2008].
7. Mosquera JM., Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2005.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

los adultos y de 1.200-1.500 mg/día en la menopausia. La fuente dietética de calcio con mayor biodisponibilidad son los lácteos, zumos, aguas minerales, espinacas, etc.

El calcitriol es la principal forma hormonalmente activa de la vitamina D en el ser humano. La fuente principal proviene de la síntesis cutánea a partir de la exposición solar y en menor grado de la dieta.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El calcio es un inhibidor del remodelado óseo dependiente de la parathormona (PTH). La absorción de calcio depende de las necesidades del organismo. Dicha absorción está regulada por la vitamina D (la favorece), la PTH (la favorece) y la calcitonina (la favorece indirectamente). El aumento de la calcemia inhibe la secreción de PTH.

La vitamina D incrementa la absorción intestinal y la reabsorción renal del calcio, también actúa sobre los osteoblastos regulando su mineralización y disminuyendo la síntesis y la secreción de PTH.

EFFECTOS ADVERSOS:

El calcio puede aumentar la litiasis renal a dosis altas. Por sobredosificación de vitamina D puede producirse hipercalcemia (debilidad muscular, arritmias, dolor abdominal, poliuria, dolor óseo, etc.).

INDICACIÓN:

Hace unos años no se creía en la utilidad de los suplementos de calcio y vitamina D, pero en la actualidad hay una actitud relativamente favorable, basada en la nueva evidencia clínica. Se ha demostrado que reducen el riesgo de fracturas de cadera en ancianos debilitados internados en residencias.

Profilaxis a largo plazo y desde edades tempranas de la osteoporosis involutiva o posmenopáusica.

Fluoruro sódico

Es el único fármaco empleado en la osteoporosis que actúa induciendo directamente un aumento de densidad mineral ósea, posiblemente por estímulo de osteoblastos.

No está comercializado en España, por ello se receta en fórmula magistral. No ha demostrado reducción del riesgo de fractura a pesar de aumentar la masa ósea de forma importante.

Otros medicamentos

Como los fitoestrógenos (soja), tibolona y tiazidas no han demostrado reducir las fracturas.

■ ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones y en ocasiones de otros órganos, que cursa con dolor e inflamación de las articulaciones y rigidez matinal. Es de evolución progresiva o con remisiones y causa deformidad y destrucción articular.

■ Tratamiento farmacológico

El principal objetivo de su tratamiento está en conseguir la remisión de la enfermedad o al menos prevenir o controlar el daño articular, la pérdida de funcionalidad de la articulación y reducir el dolor y la inflamación.

CLASIFICACIÓN:

1. Tratamiento sintomático:

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).*
- *Corticoides.*



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Durante el ejercicio se produce un aumento del gasto cardiaco (aumento del volumen minuto) y el flujo sanguíneo se redistribuye desde el área esplácnica y los riñones hacia el músculo esquelético.

En reposo, entre el 15 y el 20% de la sangre está en los músculos, el resto está en las vísceras (hígado 27%, riñones 22%), corazón y cerebro; durante el ejercicio, casi el 85% se desplaza a la musculatura estriada; poco antes de iniciar el ejercicio, la modificación del tono vegetativo (activación simpática e inhibición parasimpática) produce una vasodilatación arteriolar muscular, acompañada de vasoconstricción arteriolar refleja en el resto de los órganos, lo que provoca una disminución del flujo sanguíneo en las vísceras y un aumento de la sangre que llega a los músculos (hasta un 88% en ejercicio extremo) (3). Cuando se prolonga el ejercicio puede aparecer vasodilatación en la piel para facilitar la termorregulación.

Asimismo, durante el ejercicio pueden aparecer otros cambios: se reduce la producción de orina, se retardan las funciones gastrointestinales, la función tiroidea, la liberación de hormonas sexuales, y el metabolismo corticoide y lipoproteico, todo lo cual puede tener importancia, por supuesto, en la acción farmacológica.

❖ **Modificaciones de la absorción**

Las modificaciones que el ejercicio provoca en la absorción están condicionadas por la vía de administración.

El ejercicio aumenta el gasto cardiaco y facilita la absorción tras administraciones parenterales: intramuscular, intradérmica y subcutánea (4). Este efecto puede tener repercusiones más importantes en el caso de deportistas tratados por estas vías con preparados de absorción retardada. La absorción de fármacos administra-

dos por vía intramuscular en soluciones acuosas (absorción rápida) no se modifica de modo significativo. Sin embargo, el ejercicio puede modificar el pH, ya que aumenta la producción de ácido láctico, que disminuye el pH de la sangre y del músculo, esto puede provocar modificaciones en la ionización del fármaco, modificando su solubilidad e, indirectamente, la velocidad de absorción. Mención especial, por su posible gravedad, merece el incremento de absorción de preparados «retard» de insulina.

En cuanto a la vía oral todos los procesos digestivos están retardados durante la realización de ejercicio, pero la absorción de fármacos sólo se modifica en situaciones de máximo esfuerzo, siendo este efecto potenciado por el entrenamiento (5). En cualquier caso la velocidad de absorción se recupera al cesar el ejercicio y faltan datos de valor contrastado que demuestren que estas modificaciones pueden tener trascendencia clínica.

Por último, respecto a la absorción transdérmica hay pocos datos contrastados, pero el calor y la vasodilatación favorecen la absorción, como se ha demostrado por ejemplo para la nitroglicerina (6).

❖ **Modificaciones de la distribución**

El volumen de distribución depende del flujo sanguíneo, de la unión del fármaco a las proteínas transportadoras y de la composición corporal.

Los cambios ya mencionados en la distribución del flujo condicionan que el acceso del fármaco a los diferentes tejidos se modifique y, consecuentemente, puede modificarse su eficacia terapéutica, aunque estas modificaciones rara vez llegan a tener repercusión clínica.

Más importante es la repercusión de la deshidratación producida por el ejercicio; ésta provoca disminución del volumen



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

para someterse a un control antidopaje en cualquier momento y por sorpresa. Su negativa se considerará a todos los efectos como un caso de dopaje positivo. Los recientes cambios en las listas de sustancias dopantes de la WADA han establecido diferencias entre las sustancias que son consideradas dopantes fuera de competición y aquellas que sólo están prohibidas durante las pruebas. Estas diferencias se explican en el capítulo siguiente.

Durante la competición, y antes de la realización de las pruebas, el comité organizador deberá decidir qué deportistas deberán someterse a controles antidopaje: generalmente los tres o cuatro primeros clasificados y un par más elegido al azar. Si la competición dura varios días, el procedimiento se puede repetir tantas veces como sea necesario, incluso entre distintas pruebas de la misma competición.

Notificación

La notificación de que un deportista ha sido seleccionado para someterse a un control antidopaje debe realizarse nada más finalizar la prueba, competición o partido. Normalmente una persona, denominada «escolta», es la encargada de entregar la notificación, que deber ser por escrito, y ya no se separará del competidor hasta que finalice todo el proceso. El competidor dispone de un tiempo variable para llegar hasta la zona de control, pero este período nunca debe sobrepasar una hora desde la finalización de la prueba. El formulario que se entrega al deportista variará en función de la competición, del comité organizador, del reglamento o de los estatutos de cada federación o leyes de cada país. Este formulario siempre incluirá el nombre, nacionalidad, país que representa, y si es necesario el número de dorsal. El competidor puede elegir acudir acompañado a la zona donde se realiza el control por si desea la presencia de testi-

gos durante todo el proceso. El deportista guarda una copia del formulario y se dirige a la zona del control. Se le debe informar de las sanciones a las que se enfrenta si no se presenta al control o se presenta fuera de tiempo.

Toma de muestras

La toma de muestras debe realizarse en una zona que cumpla con las condiciones necesarias para garantizar la intimidad, el confort, el rigor y la fiabilidad que garanticen el adecuado cumplimiento del proceso. Aunque las características del área de toma de muestras variarán en función de la competición y de donde se realice ésta, todas deben cumplir una serie de requisitos, como son disponer de una zona de acogida y espera donde el deportista entrega la documentación que se le solicite y esperará para la realización de la recogida de muestras. Dispondrá de agua y bebidas refrescantes (no alcohólicas y sin cafeína, por supuesto) envasadas y con cierre adecuado para garantizar la estanqueidad (botellas con chapa o latas).

Deberá existir una zona dotada de un frigorífico donde almacenar las muestras obtenidas así como un lugar habilitado, normalmente un servicio, para la recogida de orina.

Para la recogida de muestras se dispondrá de recipientes desechables para la toma directa, estériles, de más de 100 ml, frascos (etiquetados A y B) para envasar las muestras (de vidrio, de más de 70 ml) y contenedores para guardar los frascos (un contenedor para los etiquetados como A y otro para los etiquetados como B).

Una vez que el deportista llega a la zona de toma de muestras, deberá indicar si ha estado sometido a algún tipo de medicación y, si la sustancia está sometida a restricciones de uso dentro o fuera de la competición, deberá haber solicitado la autorización de uso terapéutico



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

que no se ha determinado la seguridad de la GH exógena en sujetos normales, si que están bien definidos clínicamente los efectos de la hipersecreción endógena de la hormona.

Su exceso en los niños puede producir gigantismo por la aceleración del crecimiento óseo longitudinal. En adultos, la hipersecreción endógena prolongada de GH causa acromegalia, que entre otras cursa con miopatía, neuropatía periférica, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca, incluyendo cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y miocardiopatía, por lo que sin tratamiento suelen fallecer antes de cumplir los 60 años. La enfermedad músculo-esquelética y cardíaca asociada con el exceso de GH puede ser irreversible, incluso normalizando los niveles de la hormona. Es posible que aquellos individuos expuestos a tratamientos prolongados de GH y con dosis extremadamente elevadas, puedan presentar un cuadro similar al de los pacientes acromegálicos. Hasta el momento, no hay casos descritos de acromegalia entre los deportistas que emplean la hormona, aunque se han comunicado signos precoces de la enfermedad.

También, pacientes con déficit de GH en la infancia, tratados con la hormona en la edad adulta, se ha objetivado retención hídrica, con aumento de peso y edema periférico; así como síndrome de túnel carpiano y artralgias. En algunos pacientes, el edema se resolvió de modo espontáneo, pero otros requirieron reducir la dosis. Teóricamente estos efectos adversos también podrían aparecer en deportistas que utilizan dosis altas de la hormona.

Otro problema potencial del empleo de GH exógena es el desarrollo de anticuerpos contra ella, que podrían interferir con la actividad de la hormona endógena y causar un déficit relativo de la misma. Finalmente, se deben también tener en cuenta posibles problemas derivados de

medidas higiénicas inadecuadas, pues se podría transmitir hepatitis, SIDA e incluso con la de origen humano la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Eritropoyetina (EPO)

La eritropoyetina es una hormona glucoproteica que en la actualidad también se encuentra disponible en grandes cantidades al obtenerse mediante ingeniería genética.

Efectos fisiológicos

Esta hormona se sintetiza principalmente en el riñón (90%) y el resto en el hígado. El mayor estímulo para su producción lo constituye la hipoxemia, a partir de un sensor situado en el túbulo proximal del riñón, estimulando las células progenitoras de los eritrocitos, dando lugar a un aumento del hematocrito (Hct) y la hemoglobina (Hb). Estos cambios aumentan el aporte de oxígeno a los tejidos, pudiendo mejorarse la capacidad para realizar ejercicio aeróbico mantenido, que depende del aporte y utilización del oxígeno a los músculos.

Indicaciones médicas

La constituye la anemia producida por la insuficiencia renal terminal (IRT), aunque con posterioridad se ha utilizado con éxito en la anemia debida a otras causas, como la de la artritis reumatoide, la secundaria a procesos malignos, inducida por quimioterapia, la anemia hemolítica, la aplasia de células rojas, la anemia de los prematuros, incluso la secundaria al tratamiento con zidovudina en el SIDA.

La dosis y la frecuencia de administración determinan el incremento del hematocrito observado al administrar la hormona, siendo mejores los resultados cuando se administra de modo subcutá-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Sin embargo, pueden ser sensibilizantes y, aunque infrecuente, es posible una reacción de shock anafiláctico con los beta-lactámicos. Las reacciones alérgicas son cruzadas entre todas las penicilinas. Entre penicilinas y cefalosporinas hay una probabilidad de un 20% de alergias cruzadas, aproximadamente.

La posibilidad de sobreinfecciones, por bacterias resistentes o por hongos, está siempre presente. Sobre todo en tratamientos largos y con beta-lactámicos de amplio espectro.

La adquisición de resistencias por parte de las bacterias se produce, generalmente, de forma progresiva (a escalones sucesivos o múltiples). Con frecuencia, dada la baja toxicidad de estos preparados, se puede superar esa resistencia aumentando progresivamente las dosis.

Las cefalosporinas, descubiertas posteriormente a las penicilinas, comparten con éstas su mecanismo de acción. Todas ellas se nombran con el prefijo «cef-».

Buscando mejoras en la actividad antibacteriana y una menor aparición de resistencias, la industria farmacéutica ha desarrollado ampliamente esta familia de fármacos por lo que se clasifican hasta en 4 generaciones sucesivas, en función del

espectro de acción (tabla 18-5). La mayor parte de ellas tienen una aplicación restringida a infecciones graves y, por ello, muchas son de uso exclusivamente hospitalario.

Su precio es muy superior a las penicilinas y su empleo debe reservarse a ocasiones en que lo indique expresamente el antibiograma y con seguimiento de la evolución clínica del paciente por parte del médico especialista. Son ejemplos las infecciones por gérmenes gram negativos multirresistentes, las infecciones postoperatorias por varios gérmenes, las infecciones en inmunodeprimidos, etc.

Las cefalosporinas no son antibióticos para indicaciones banales. En los últimos años, su uso exagerado en situaciones para las que existen alternativas eficaces (y más económicas) ha sido fuente de resistencias, pérdida de arsenal terapéutico y despilfarro farmacológico y económico.

Sulfamidas

Históricamente son los primeros anti-infecciosos introducidos en terapéutica (hacia 1940). Obtenidos por síntesis, partiendo de la industria de colorantes.

Tabla 18-5 Generaciones de Cefalosporinas

Generación	Cefalosporinas	Indicaciones
Primera	Cefradina, Cefazolina*	Infecciones por gram positivos. • Cefazolina: profilaxis en determinados tipos de cirugía
Segunda	Cefuroxima, Cefaclor, Cefoxitina	Infecciones respiratorias, urinarias, otitis.
Tercera	Cefotaxima, Ceftriaxona, Cef tazidima	Infecciones por gram negativos. Cef tazidima es activa contra <i>P. aeruginosa</i>
Cuarta	Cefepime	Infecciones por <i>P. aeruginosa</i>



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- Alcaloides de la Vinca: vinblastina; vincristina; vindesina; vinorelbina.
- Taxoides (Taxus): docetaxel; paclitaxel.

Activos sobre fases de síntesis, de mitosis y de reposo o inactivas (G) es decir, independientes de fase

Agentes alquilantes

Establecen enlaces entre componentes del ADN (bases púricas, pirimídicas, ...).

Inhiben separación en dos partes del material genético necesariamente previa a la división celular.

- Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida; clorambucilo; melfalan; ifosfamida.
- Nitrosoureas: carmustina; estramustina; lomustina.
- Etilenoiminas: tiotepa; altretamina.
- Alquisulfonatos: busulfan.
- Triazenos: dacarbazina; procarbazona.

Complejos de platino

Tienen una acción similar a los alquilantes, pues establecen enlaces de valencias del Pt con la guanina del ADN.

- Cisplatino; carboplatino

Antibióticos citostáticos

Son de origen bacteriano. Presentan mecanismos de acción variados pero todos coinciden en actuar sobre el ADN formado.

- Antraciclinas: daunorubicina; doxorubicina; epirubicina; mitoxantrona; amsacrina (sintética).
- Otros: bleomicina; mitomicina.

Derivados de la Epipodofilotoxina (Podophyllum peltatum)

Presentan enlaces entre su molécula, el ADN y la topoisomerasa.

- Etopósido (VP16).
- Tenipósido (VM26).

Fármacos antineoplásicos que son factores extracelulares de estímulo o inhibición de la división celular o actúan sobre ellos

Hormonales

Presentan efecto sólo sobre tejidos dependientes de estímulo hormonal.

Son especialmente dependientes de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos). Útiles en neoplasias de mama, próstata o matriz.

- Antagonistas de estrógenos: tamoxifeno; aminoglutetimida.
- Antagonistas de andrógenos: fosfestrol; flutamida.
- Progestágenos: medroxiprogesterona; megestrol.
- Análogos de la hormona hipofisaria (LH-RH): buserelina; goserelina; leuprorelina.

Otros factores

Interferones: Inhiben la proliferación celular. Útiles en caso de linfomas.

Potenciadores de defensas inmunitarias

No existen vacunas contra el cáncer. Sin embargo están en fase de desarrollo diversos factores que actúan a través de estimulación de mecanismos inmunitarios:

- Tasonermina: es el Factor de Necrosis Tumoral (TNF α -1a), que se comporta como inmunomoduladora y citostática. De complicado manejo por su toxicidad.
- Aldesleukina: es la interleucina 2, estimula los linfocitos T que provocan citolisis de células anómalas.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Tabla 19-1 Cuadro comparativo entre la medicina homeopática y la alopática

Homeopatía	Alopática
Homoios = similar	Allos = diferente
Pathos = patología o enfermedad	
Terapéutica con similares	Terapéutica con contrarios

significa enfermedad. De forma resumida puede verse en la [tabla 19-1](#) la comparación con la terapia farmacológica convencional o alopática (1).

El principio fundamental que rige la Homeopatía es el denominado **principio de similitud** ([figura 19-1](#)), y que establece:

“Cualquier sustancia que en dosis ponderales sea capaz de provocar síntomas en un individuo sano y sensible puede, en dosis infinitesimales curar un individuo enfermo que presente esos mismos síntomas.”

El síntoma en homeopatía se considera como la expresión de la capacidad reactiva del organismo para restablecer el equili-



▲ **Figura 19-1**
Terapia homeopática
(Imagen cedida por laboratorios Boiron)

brio. Los medicamentos homeopáticos tienen como objetivo activar y potenciar la capacidad de reacción del propio organismo. Carecen de toxicidad y no presentan efectos secundarios ni interacciones con otros fármacos. Son bien tolerados, pueden prescribirse a niños, embarazadas y personas mayores sin ningún tipo de riesgo.

La Homeopatía tiene un vasto campo de aplicaciones, tanto en patologías de tipo agudo como crónico. En este capítulo nos vamos a centrar específicamente en su uso en relación con la Fisioterapia y lo haremos a partir de la Materia Médica simplificada que nos facilitará la elección del medicamento indicado, pero teniendo presente que la homeopatía es un método individualizado y global (2). En algunos casos será aconsejable la consulta de textos más extensos para hacer un buen uso del método terapéutico, buscando síntomas y signos asociados y complementarios que nos orientaran para elegir el medicamento adecuado para cada paciente.

■ **Medicamento homeopático: elaboración, formas farmacéuticas y diluciones**

Su fabricación responde a normas de preparación y control rigurosas en laboratorios especializados.

Elaboración

Los medicamentos homeopáticos se obtienen a partir de productos de origen vegetal, animal o mineral. Por maceración en alcohol se obtienen las diferentes Tinturas Madre a partir de las que se preparan las diferentes concentraciones mediante un proceso de dilución y dinamización (agitación) sucesivos. Con la dilución final prevista se impregnan gránulos y glóbulos o bien se mezclan con los excipientes que correspondan a cada forma farmacéutica.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

COXIGODINIA

Ruta graveolens 5 CH

Aunque la coxigodinia es una patología benigna puede ser muy dolorosa y suele mejorar con este medicamento. El paciente nos indica que presenta un dolor localizado, como de magulladura, que empeora cuando se sienta pero mejora en esta posición si encuentra un lugar duro.

Hypericum perforatum 9 CH

Si hay antecedente traumático, indicaremos este medicamento específico de tejido nervioso. En homeopatía se le denomina el *Árnica* de los nervios y se utiliza post extracciones dentarias, dolores de muñón en amputaciones, punciones lumbares, aplastamientos en dedos y siempre que haya habido un traumatismo en zonas de importante inervación nerviosa.

Exostosis

Hekla lava 5 CH

Puede prescribirse en todo tipo de exostosis, pero suele utilizarse preferentemente en el espolón calcáneo. No presenta modalidades características.

Tratamiento en caso de traumatismos y contusiones:

Arnica montana 9 CH
Natrum sulfuricum 30 CH
Hypericum perforatum 30 CH
Bellis perennis 5 CH
Solanum Malacoxylon 9 CH

Tratamiento en caso de fracturas óseas:

Arnica montana 9 CH
Hypericum perforatum 30 CH

Sarcolaticum acidum 5 CH

Symphytum 9 CH

Tratamiento en caso de tendinitis y esguinces:

Bryonia alba 7 CH
Ferrum metallicum 9 CH
Ruta graveolens 7 CH
Rhustoxicodendrum 9 CH

Tratamiento en caso de fibromialgia:

Rhustoxicodendrum 9 CH

Tratamiento en caso de tortícolis:

Lachnanthes tinctoria 5 CH
Rhustoxicodendrum 9 CH

Tratamiento para artrosis cervical:

Actaea racemosa 7 CH

Tratamiento de cervicobraquialgias:

Bryonia alba 7 CH
Rhustoxicodendrum 9 CH
Magnesia phosphorica 15 CH
Kalmia latifolia 15 CH

Tratamiento en caso de coxigodinia:

Ruta graveolens 5 CH
Hypericum perforatum 9 CH

Tratamiento de exostosis:

Hekla lava 5 CH

Para concluir este apartado sobre el aparato locomotor, a continuación se relacionan las pomadas de uso más habitual, con sus correspondientes indicaciones (5):



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Capítulo 20

Farmacología en masoterapia

M.R. Nogués Llor

■ INTRODUCCIÓN

La masoterapia o masaje es una técnica utilizada para el tratamiento del dolor y de las disfunciones del sistema muculoesquelético manipulando manualmente los tejidos blandos. Durante la masoterapia pueden utilizarse diversas preparaciones: algunas destinadas únicamente a facilitar la realización del masaje pero otras pueden contener principios activos destinados a modificar las condiciones normales o alteradas de los tejidos objeto del masaje.

En cualquier caso, es importante saber que las sustancias aplicadas sobre la piel son susceptibles de ser absorbidas a su través, incorporarse a la circulación sanguínea, distribuirse por todo el organismo y ejercer efectos farmacológicos en órganos o tejidos.

Cuando se aplica un preparado sobre la piel, con la intención de que sus efectos se limiten a la zona de aplicación, se habla de **tratamiento tópico o local**. En cambio, cuando un preparado se administra por vía oral, inyectable o incluso a través de la piel, para que se distribuya por todo el organismo, se habla de **tratamiento sistémico**.

Estos conceptos son importantes porque, muchas veces se aplican preparados sobre la piel para producir un efecto local, pero si la sustancia es absorbida en cantidades importantes (amplias superficies cutáneas tratadas), o se trata de sustancias de elevada potencia farmacológica, corremos el riesgo de provocar efectos adversos en el paciente (1).

■ ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE LA PIEL

El tejido cutáneo está constituido por tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis.

PALABRAS CLAVE

Piel

Absorción cutánea

Masajes



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

de la piel y sensación de calor por vasodilatación intensa. Debido a dicha vasodilatación, muchos rubefacientes se utilizan también como antialopécicos.

La **capsaicina**, aplicada por vía tópica, desencadena una irritación local, que se manifiesta sintomáticamente como eritema y una sensación de quemazón, a veces con picor. Este efecto se atribuye generalmente a un proceso de inflamación neurogénica y se interpreta a través de la liberación del neurotransmisor sustancia P. Este efecto es un factor limitante en el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Si se usa reiteradamente o a altas concentraciones, la capsaicina depleciona la sustancia P causando alivio del dolor y anestesia y por tanto se relaciona con efectos antinociceptivos, cuya duración va desde algunas horas hasta semanas. Es útil en el alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados, en neuralgias post-diabéticas y post-herpéticas y psoriasis. Se encuentra en forma de crema y de apósito adhesivo (4, 5).

Reabsorción de hematomas y edemas

Para reabsorber hematomas y edemas se pueden utilizar los siguientes principios activos:

Heparina

Es vasodilatadora y estimulante de la circulación, tiene un efecto anticoagulante y trombolítico. Útil también para el tratamiento de varices (6).

Extractos vegetales

Escina: penetra a través de la piel y a concentraciones elevadas puede llegar a la musculatura. Actúa disminuyendo la permeabilidad de las paredes de los capilares y consigue un cierre hermético de los vasos, estableciendo una barrera plasmolinfática, por tanto es también antivaricoso.

Árnica: preparado vegetal con efectos similares a la escina.

Hammamelis: astringente y hemostático.

Inhibición de la inflamación

Sobre la inflamación se puede actuar con los siguientes fármacos:

AINE

Ver apartado «Tratamiento del dolor».

Escina

Tiene un efecto inhibidor del edema en la fase inicial de la inflamación postraumática.

DMSO

Actúa en la fase posterior de la inflamación.

Heparina

Se une a histamina e impide el estímulo de las células cebadas, por tanto disminuye la quimiotaxis de los leucocitos y los macrófagos.

Extractos vegetales

Meliloto, para el tratamiento de trombosis y varices; disminuye la permeabilidad capilar y aumenta la resistencia vascular, es anti-inflamatorio y acelera el proceso de cicatrización.

Mejora del riego sanguíneo arterial y de la microcirculación de drenaje

Ácido nicotínico

Es una sustancia que produce hipermia, es decir consigue una acumulación de



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Caso clínico 15

Carmen, la fisioterapeuta del centro de rehabilitación traumatológica recibe a un nuevo paciente, Juan B. en su informe clínico consta como diagnóstico médico un esguince de tobillo derecho de segundo grado tratado con inmovilización hasta una semana antes de acudir a la consulta de Fisioterapia.

A Carmen le sorprende ver que Juan B. deambula con la ayuda de dos bastones ingleses. Al preguntarle porqué los utiliza, Juan B. le responde que le dan mayor seguridad. Carmen sigue sorprendida e inicia su exploración funcional. Al anotar los resultados de los balances musculares de ambas extremidades inferiores, comprueba que algunos son inusualmente bajos, indicando un grado de atrofia importante que se manifiesta con una impotencia funcional global. Le pregunta al paciente si había notado alguna dificultad al caminar. Efectivamente, había sentido que «perdía fuerza en las piernas y que por eso se cayó». Carmen, al no observar otras lesiones estructurales, le pregunta si está realizando algún tratamiento de tipo sistémico o si ha estado expuesto a sustancias tóxicas. Juan B. le responde que está en tratamiento con anti-retrovirales porque es seropositivo para el VIH. Carmen empieza a comprender.

De entre los antiretrovirales, la Stavudina tiene como efecto secundario la neuropatía periférica. Se trata de una reacción adversa que depende de las dosis administradas. Estas polineuritis inespecíficas se manifiestan en extremidades inferiores y superiores. Su manifestación clínica es la atrofia de grupos musculares. Su extensión e intensidad son igualmente inespecíficas.

Se trata de un caso de toxicidad directa, que también puede producirse en tratamientos anti-infecciosos con vancomicina.

Carmen, como fisioterapeuta, reconoce estos signos y debe adaptar el tratamiento del esguince de tobillo a la situación mus-

cular del paciente. Por otra parte este paciente debe ser reevaluado por su médico especialista en cuanto a la afectación muscular detectada y a su posible relación con la medicación que está tomando, de manera que pueda ser reconsiderado el tratamiento y sus posibles alternativas.

Caso clínico 16

Pedro está realizando el tratamiento de Irene, una de sus pacientes de la Unidad de Oncología. Hoy, al iniciar la pauta de ejercicios de movilización general y propiocepción, la paciente le refiere que no se encuentra con fuerzas para realizar «ni un solo movimiento». Efectivamente, los movimientos activo asistidos que Pedro le solicita, se transforman en pasivos, puesto que el estado general de la paciente está muy deteriorado.

El tratamiento médico antineoplásico que Irene está recibiendo se realiza en distintas fases. Debido a que su tumor está en fase de remisión, se le administra quimioterapia agresiva para conseguir eliminar la mayor parte de las células malignas. Sin embargo, los efectos no son selectivos, por lo que también afecta a las células sanas, lo que genera un descenso en la actividad celular y la necrosis celular inespecífica. Todo ello se traduce en malestar general y pérdida de fuerza muscular, entre otros síntomas.

Hoy, y los siguientes días, Pedro deberá adaptar su tratamiento a las posibilidades físicas de su paciente hasta que su situación mejore. A pesar de las dificultades, el tratamiento de movilizaciones pasivas debería continuar para evitar rigidez y atrofias importantes.

Caso clínico 17

Joven de 20 años que practicando básquet se tuerce el tobillo derecho. El fisio-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

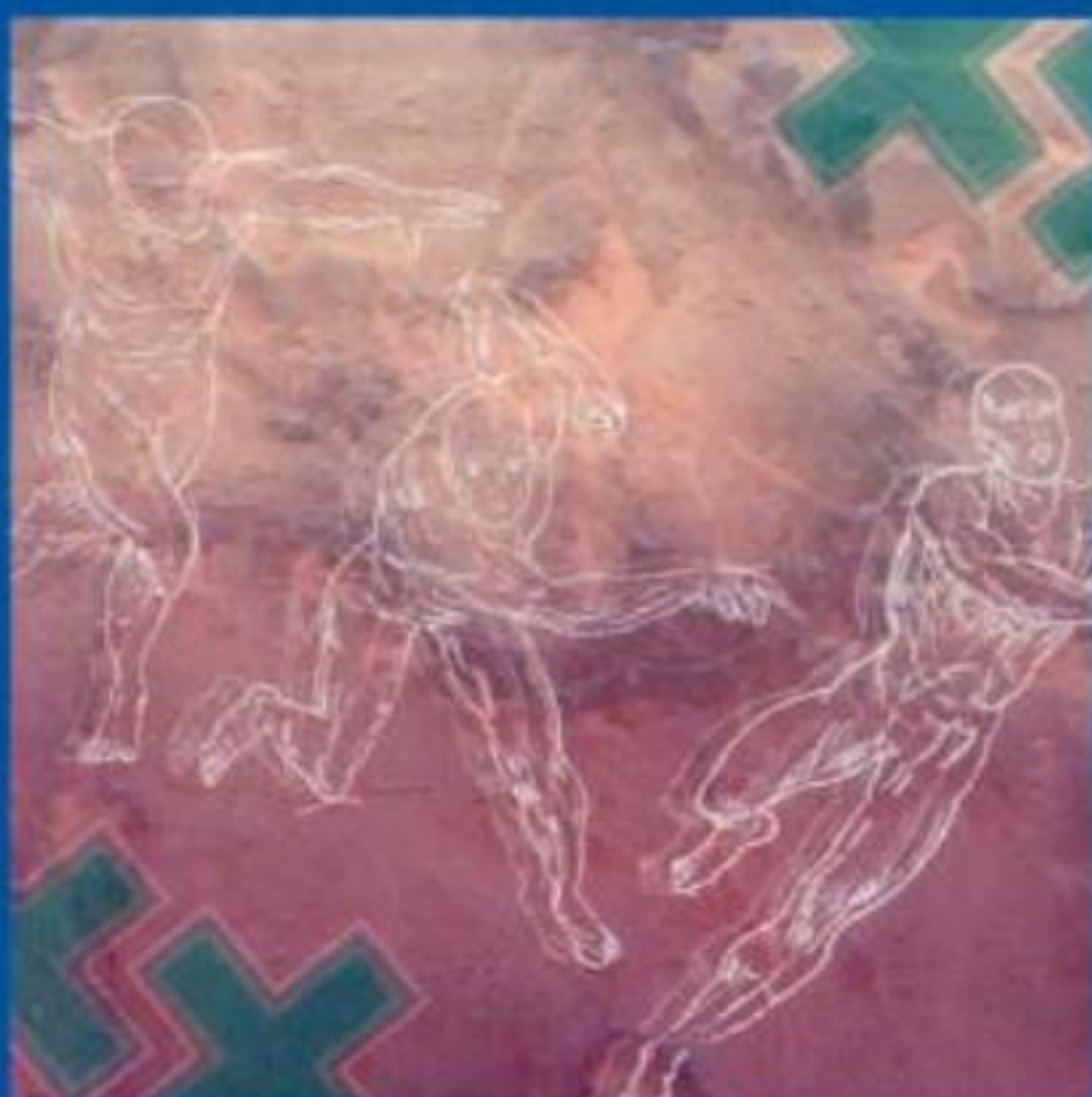


You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Betés • Duran • Mestres • Nogués



Farmacología para Fisioterapeutas

Este libro pretende cubrir un vacío en lengua castellana sobre los principales medicamentos que debe conocer el profesional de la fisioterapia.

Su interés tiene una dimensión a la vez teórica y práctica. Desde el punto de vista teórico, se explican los conceptos fundamentales de la Farmacología y se describen los principales grupos de medicamentos de interés en Fisioterapia, sus mecanismos de acción, sus efectos farmacológicos, etcétera. Desde el punto de vista práctico, se comentan casos reales y se dan consejos útiles para el ejercicio profesional. Además, se proponen ejercicios de autoevaluación en cada capítulo.

De estilo sencillo y ágil, el libro ha sido elaborado por profesores universitarios con amplia experiencia en la docencia de la Farmacología en varias Escuelas de Fisioterapia, y en el abordaje farmacológico de los problemas fisioterapéuticos.

Como libro de texto, será de gran ayuda a los estudiantes de Fisioterapia en su primera toma de contacto con los medicamentos que van a utilizar. Asimismo, facilitará la comprensión del tratamiento farmacológico de los pacientes que acuden a las sesiones de fisioterapia, sus principales indicaciones y reacciones adversas, que el profesional debe conocer y saber detectar.

Editorial Médica Panamericana pretende así dar respuesta a la creciente demanda de información del medicamento en la práctica de la Fisioterapia. Esperamos que sea de gran utilidad no sólo para los estudiantes, sino también para los fisioterapeutas profesionales.

ISBN: 978-84-9835-174-3



9 788498 351743



EDITORIAL MEDICA
panamericana